

DOUTORAMENTO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

O contributo diagnóstico da imagem ponderada em Difusão no estudo da próstata

Nuno Carvalho Adubeiro

D
2018



Nuno Carvalho Adubeiro.

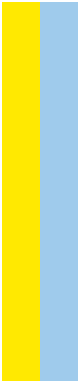
O contributo diagnóstico da imagem ponderada em Difusão no estudo da próstata



D.ICBAS 2018

O contributo diagnóstico da imagem ponderada em Difusão no estudo da próstata

Nuno Carvalho Adubeiro



NUNO CARVALHO FREIRE DE ALMEIDA ADUBEIRO

O CONTRIBUTO DIAGNÓSTICO DA IMAGEM PONDERADA EM DIFUSÃO NO ESTUDO DA PRÓSTATA

Tese de Candidatura ao grau de Doutor
em Ciências Biomédicas submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Professor Doutor José Maria
Ferreira La Fuente de Carvalho

Categoria – Professor Catedrático-
Convidado

Afiliação – Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da Universidade
do Porto- Centro Hospitalar do Porto

Coorientador- Professor Doutor Hugo
Alexandre Ferreira

Categoria – Professor Auxiliar

Afiliação – Faculdade de Ciências da
Universidade de Lisboa

Directivas legais

Ao abrigo do disposto do nº 2, alínea a) do artigo 31º do Decreto-Lei n.º 230/2009 declara-se que o autor desta dissertação contribuiu activamente na conceptualização, execução, interpretação e escrita dos seguintes manuscritos aceites e submetidos:

1. Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ferreira HA, Ribeiro E, La Fuente JMF. Apparent diffusion coefficient in the analysis of prostate cancer: determination of optimal b-value pair to differentiate normal from malignant tissue. Clin Imaging 2018;47:90-5. (publicado)
2. Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ribeiro E, La Fuente JMF, Ferreira HA. Diffusion Kurtosis Imaging: influence of the minimum b-value on Prostate cancer assessment. (submetido para publicação à revista La Radiologia Médica)
3. Comparison between diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging metrics in Gleason Score stratification. (em preparação)

Comunicações

- 2017: Comunicação oral: Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ferreira HA, Ribeiro E, La Fuente JMF, "Assesment of different diffusion metrics in prostate cancer", no Encontro Científico - Medical Imaging and Radiotherapy Aveiro's Meeting (MIRAM 2017), na Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, 8 e 9 de Abril de 2017, Aveiro, Portugal.
- 2016: Comunicação oral: Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ferreira HA, Ribeiro E, La Fuente JMF, "Estratificação do Gleason Score através do coeficiente de difusão aparente", 1as Jornadas Internacionais de Saúde da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, 8 e 9 de Abril de 2016, Aveiro, Portugal - Prémio melhor comunicação.
- 2016: Comunicação oral: Adubeiro N, Nogueira ML, Ribeiro E, La Fuente JMF, Ferreira HA, "Diagnostic performance of the monoexponential model and Diffusion Kurtosis Imaging in the analysis of prostate cancer", ECR 2016, 2 a 6 de Março de 2016, Viena, Áustria.
- 2016: Comunicação por poster: Adubeiro N, Nogueira ML, Ribeiro E, Ferreira HA, La Fuente JMF, "Apparent Diffusion Coefficient as Predictor of Aggressiveness in Prostate Cancer", ECR 2016, 2 a 6 de Março de 2016, Viena, Áustria.
- 2015: Comunicação oral: N. Adubeiro N, Nogueira ML, Ribeiro E, Alves S, Ferreira HA, La Fuente JMF, "Apparent diffusion coefficient in the analysis of Prostate cancer", II Congresso internacional da Saúde Gaia-Porto, 19 a 21 de Novembro de 2015, Porto, Portugal.
- 2015: Comunicação por poster: Adubeiro N, Nogueira ML, Ribeiro E, Ferreira HA, La Fuente JMF "Apparent diffusion coefficient in the analysis of Prostate cancer", ESUR 2015, 16 a 19 de Setembro de 2015, Copenhaga, Dinamarca.
- 2013: Comunicação oral: Adubeiro N, Ferreira HA, Ribeiro E, La Fuente JMF, "A aplicação da técnica de difusão no estudo prostático", XVI Congresso Nacional da ATARP, 8 e 9 de Novembro de 2013, Lisboa, Portugal.

Resumo

A ressonância magnética (RM) é um método imagiológico com elevada exatidão diagnóstica, desempenhando um papel fulcral no estudo do carcinoma da próstata. As recomendações internacionais estabelecidas na definição de um protocolo de RM a ser utilizado na avaliação do estudo prostático, concedem um papel central à sequência de imagem ponderada em difusão (*Diffusion-Weighted Imaging* - DWI).

A técnica de difusão avalia o movimento das moléculas de água nos espaços extracelular, intracelular e vascular, permitindo identificar alterações tecidulares. Para além de fornecer uma análise qualitativa das imagens, permite também, através da aplicação de diferentes modelos matemáticos, obter informação quantitativa que reflecte diferentes características estruturais dos tecidos biológicos. Essa quantificação é obtida através da aplicação de diferentes modelos matemáticos, nomeadamente modelos como o modelo monoexponencial que utiliza como métrica o coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient* - ADC) e o modelo de curtose (*Diffuson Kurtosis Imaging* - DKI) que tem como métricas a difusividade média (*Mean Diffusivity* - MD) e curtose média (*Mean Kurtosis* - MK).

O objectivo geral deste trabalho foi avaliar o contributo da técnica de difusão como auxiliar de diagnóstico no estudo da patologia da próstata.

Foi desenvolvido um estudo prospectivo, que decorreu entre Outubro de 2013 e Setembro de 2015. Durante esse período, foram estudados 146 doentes, aos quais foram realizados exames de RM dirigidos ao estudo da próstata. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: doentes que efectuaram cirurgia e/ou terapia prostática prévia ao exame de RM; que não apresentavam resultado histológico positivo até 6 meses após a realização da RM; que apresentaram exames de RM sem suspeita da presença de patologia; ou imagens de difusão que apresentavam artefactos que impossibilitavam a análise.

Os exames de RM foram realizados num equipamento de 3 Tesla (T) e foi utilizada uma antena de superfície de 32 canais. O protocolo de RM era

constituído por uma sequência de DWI com um protocolo otimizado que incluiu 11 valores de b .

No primeiro estudo desenvolvido, utilizou-se o modelo monoexponencial, com o objectivo de determinar o par de valores de b mais adequado na diferenciação entre tecido normal e o carcinoma da próstata. Os resultados obtidos indicaram que a utilização de valores de b elevados na quantificação do ADC permite obter maior exactidão na diferenciação entre tecido normal e carcinoma da próstata, quando comparados com as estimativas de ADC estimadas com valores de b máximos mais baixos. O par de valores de b que apresentou melhor desempenho diagnóstico foi o par de valores de $b_{50,2000}$ s/mm².

No segundo estudo, foi avaliada a influência da utilização de valores de b mínimos na diferenciação entre carcinoma prostático e tecido normal quando utilizados os modelos de curtose (Diffusion Kurtosis Imaging - DKI) e monoexponencial e comparados os desempenhos diagnósticos dos modelos. Verificou-se que, embora a aplicação do modelo de curtose permita obter valores de exactidão mais elevados, a utilização deste modelo não atingiu um valor de exactidão significativamente superior ao modelo monoexponencial. Verificou-se também que a escolha dos valores de b mínimos influencia os valores de ADC e MD, provavelmente reflectindo efeitos de microperfusão na estimativa da difusão. Em relação ao parâmetro MK verificou-se que não existia variabilidade no valor em função das diferentes combinações de valores de b mínimos utilizadas, o que indicia que este parâmetro não é influenciado por efeitos de microperfusão e reflecte apenas a complexidade microestrutural dos tecidos.

Desenvolvemos ainda um estudo preliminar em que investigámos o potencial dos modelos monoexponencial e de curtose na estratificação do *gleason score*. No que respeita à identificação do grau de malignidade das lesões, os resultados preliminares indicam que ambos os modelos apresentam potencial, com especial enfoque nas métricas de curtose, na distinção entre adenocarcinomas prostáticos de baixo e alto grau.

Em conclusão, a DWI é uma técnica que permite obter dados estruturais e funcionais desempenhando um papel essencial no estudo da próstata. O facto de ser uma técnica não invasiva que permite obter informação qualitativa e

quantitativa sobre as características tecidulares torna-a uma técnica única no âmbito da RM. Os resultados obtidos permitem verificar que a utilização de técnicas de quantificação na DWI permitem acrescentar informação adicional acerca dos tecidos que poderão ser úteis na detecção de lesões, avaliação do grau de malignidade e reposta terapêutica.

Palavras-chave: Ressonância magnética, Imagem ponderada em difusão, carcinoma da próstata, valores de b, coeficiente de difusão aparente, imagem ponderada em curtose

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is an imaging method with high diagnostic accuracy, playing an essential role in the study of prostate carcinoma. The international recommendations establishing the definition of a MRI protocol to be used in the evaluation of the prostate study, give a central role to Diffusion-weighted imaging (DWI).

The diffusion technique allows evaluating the movement of water molecules in the extracellular, intracellular and vascular spaces, allowing to identify tissue changes. Besides allowing a qualitative analysis of the images, it also allows, through the application of different mathematical models, to obtain quantitative information that reflects different structural characteristics of the biological tissues. This quantification is obtained through the application of different mathematical models, namely models such as the monoexponential model that uses as metric the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) and the Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) using the mean diffusivity (Mean Diffusivity - MD) and mean kurtosis (Mean Kurtosis - MK) as metrics.

The main objective of this study was to evaluate the contribution of the diffusion technique as a diagnostic tool in the study of prostate disease.

In this work, we developed a prospective study between October of 2013 and September of 2015. During this period, 146 patients with clinical indication to perform prostate magnetic resonance imaging. We defined as exclusion criteria patients: who underwent surgery and/or prostate therapy prior to MRI examination; who did not present positive histological results until 6 months after MRI; who presented MRI images without suspicion of the presence of pathology; for whom diffusion images presented artifacts that made the analysis impossible.

A 3 Tesla magnetic resonance equipment and a 32-channel surface coil were used. The MRI protocol was constituted by a optimized DWI sequence that included 11 b-values.

In the first study, the monoexponential model, the most common model in clinical practice, was used. The aim of this study was to determine the pair of b-values most suitable for prostate studies using ADC quantification. The

results indicated that the use of high b-values in ADC quantification allows a better accuracy in the differentiation between normal tissue and prostate carcinoma when compared to estimates of ADCs obtained with lower values of maximum b. The pair of values of b that presented the best diagnostic performance was the pair b50, 2000 s/mm².

In the second study, the influence of the use of minimum b-values on the differentiation between prostatic carcinoma and normal tissue was investigated using the kurtosis and monoexponential models, and their diagnostic performance regarding tissue differentiation was compared. It was verified that, the use of DKI model did not reach values of accuracy significantly higher than those of the mono-exponential model.

The development of this work also demonstrated that the choice of the minimum b-values included influences the ADC and MD values, probably reflecting microperfusion effects in the diffusion estimation. Regarding the MK parameter, it was verified that there was no variability in its value when changing the combinations of minimum b-values, which indicates that this parameter is not influenced by microperfusion effects and only reflects the microstructural complexity of the tissues.

We also carried out a preliminary study in which we investigated the potential of monoexponential and kurtosis models in Gleason score stratification. Regarding the identification of the degree of malignancy of the lesions, preliminary results indicate that both models present a great potential, with a special focus on kurtosis metrics, in the distinction between low and high grade prostatic adenocarcinomas.

In conclusion, DWI allows obtaining structural and functional data, playing an essential role in the study of the prostate. Being a non-invasive technique that provide qualitative and quantitative information on the tissue characteristics makes this MRI technique unique.

In the studies performed, the application of the DWI technique in prostatic evaluation presented a high diagnostic value in the differentiation between normal tissue and adenocarcinoma of the prostate, which may be an asset, especially when the conventional imaging findings are discordant or inconclusive. The results obtained allow us to verify that the use of quantification techniques in DWI allows to add additional information about the

tissues that could be useful in lesion detection, evaluation of the malignancy degree therapeutic response.

Keywords: Magnetic resonance imaging, diffusion-weighted image, prostate carcinoma, b-values, apparent diffusion coefficient, kurtosis

Índice Geral

Directivas legais	III
Comunicações	V
Resumo	VII
Abstract	XI
Lista de siglas e abreviaturas	XVII
Índice de figuras.....	XXI
Introdução.....	1
Parte I	5
1- Carcinoma da próstata: visão global	7
1.1 Epidemiologia do carcinoma da próstata	7
1.2 Determinantes de risco associados ao carcinoma da próstata.....	8
1.3 Sintomas	9
1.4 Estrutura e morfologia da glândula prostática	10
1.5 Doenças da próstata	12
1.6 Métodos de detecção, diagnóstico e análise do CaP.....	15
2 - Imagem ponderada em difusão: princípios básicos e tipos de aquisição ...	19
2.1 Princípios básicos de difusão	19
2.2 Meios isotrópicos versus anisotrópicos	21
2.3 Sequência Stejskal e Tanner	22
2.4 Modelos quantificadores de DWI	25
2.5 Sequências de RM utilizadas na avaliação da difusão	30
3 – Imagem ponderada em difusão nos tecidos biológicos	35
3.1 Factores biológicos	35
3.2 Avaliação da imagem ponderada em difusão	37
3.2.1 Visão qualitativa.....	37
3.2.2 Visão quantitativa	40

3.2.3 Interpretação entre imagem de difusão e mapa ADC	42
4- Aplicação da RM ao estudo da próstata	45
4.1 Imagem por RM - considerações técnicas e clínicas	45
4.2 Interpretação da imagem de RM da próstata normal e patológica	52
4.3 Principais indicações clínicas da RM no estudo prostático.....	60
5- A imagem ponderada em difusão aplicado ao estudo da próstata.....	69
5.1 Considerações técnicas gerais	69
5.2 Utilidade da difusão no ambiente clínico	74
Parte II.....	81
1- Objectivos	83
2- Metodologia geral	85
2.1 Participantes	85
2.2 Equipamento e protocolo de aquisição	85
2.3 Análise de Imagem.....	86
3- Resultados	89
1- Apparent diffusion coefficient in the analysis of prostate cancer: determination of optimal b-value pair to differentiate normal from malignant tissue - Clin Imaging 2018;47:90-5	91
2- Diffusion Kurtosis Imaging: influence of the minimum b-value on Prostate cancer assessment	109
3- Comparison between diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging metrics in Gleason Score stratification.....	133
4- Discussão.....	151
Conclusão	157
Referências Bibliográficas	159
Anexos.....	185
Anexo 1	187

Lista de siglas e abreviaturas

ACR - colégio americano de radiologia

ADC - coeficiente de difusão aparente

b- factor de ponderação à difusão

B₀ - campo magnético principal

BGE - biópsia guiada por ecografia

CAD - *computer aided detection*

CaP - cancro da próstata

Cho - colina

Cit - citrato

Cre - creatina

D - difusão pura (difusão lenta)

D* - pseudo-difusão (difusão rápida)

DCE - sequência dinâmica

DKI - imagem de difusão ponderada em curtose

DRE - toque rectal

DTI - imagem por tensor de difusão

DWI - imagem ponderada em difusão

EAU - associação europeia de urologia

EPI - imagem ecoplanar

ERC - antena endorectal

ETL - *echo train length*

FA - anisotropia fraccional

FOV - campo de visão

Fp - fração de perfusão

g- gramas

GAP - intervalo entre cortes

GC - glândula central

GRAPPA - *generalized autocalibrating partially parallel acquisition*

GRASE - *gradient And Spin Echo*

GS - *gleason score*

HAA - hiperplasia adenomatosa atípica

HBP - hiperplasia benigna da próstata

IP - imagem paralela

IS - intensidade de sinal

IVIM - *intravoxel incoherent motion*

MD - difusividade média

mg- miligramas

MK - curtose média

MRSI - espectroscopia

NIP - neoplasia intraepitelial prostática

OMS - organização mundial de saúde

PET - tomografia por emissão de positrões

PGSE - *pulsed gradient spin echo*

PI-RADS - *prostate imaging and reporting and data system*

PSA - antígeno específico da próstata

RE - resolução espacial

RF - radiofrequência

RM - ressonância magnética

RMMP - ressonância magnética multiparamétrica

ROI - região de interesse

RSR - relação sinal ruído

SE - *Spin echo*

SENSE - *sensitivity encoding*

SS - *single-shot*

SS-EPI - *single-shot ecoplanar imaging*

T - Tesla

TA - tempo de aquisição

TC - tomografia computadorizada

TE - tempo de eco

TR - tempo de repetição

TSE - *turbo spin eco*

VPN - valor preditivo negativo

VPP - valor preditivo positivo

ZC - zona central

ZP - zona periférica

ZT - zona de transição

Índice de figuras

Figura 1- Representação lateral da glândula prostática. Adaptado de [17].	11
Figura 2- Sistema de classificação de Gleason Score [19].	15
Figura 3- Representação da probabilidade de distribuição gaussiana (p) do deslocamento de uma partícula (d), após diferentes tempos de difusão (t) com média igual a 0 e desvio padrão correspondendo à distância de difusão (linha tracejada) [37].	20
Figura 4- Representação do deslocamento aleatório e isotrópico de uma partícula num líquido puro (a); num meio celular (b); compartimentos intra- e extracelular, em que o deslocamento molecular é igual em todas as direções (c); deslocamento da água segundo uma direção preferencial devido à presença de obstáculos (d) [34].	22
Figura 5- Esquema da sequência de Stejskal e Tanner e respectiva leitura de sinal. Na figura 5.1 observa-se uma representação esquemática da sequência de Stejskal e Tanner utilizando uma sequência spin-eco (SE). Na Fig. 5.2, observa-se o esquema de leitura de sinal em difusão utilizando uma sequência com a técnica EPI-SS-SE que é a forma mais comum de leitura do sinal [35].	23
Figura 6- Esquema da evolução da fase dos spins estáticos e em movimento durante a sequência Stejskal-Tanner. Depois da excitação pelo impulso de radiofrequência de 90° (1) o primeiro gradiente é aplicado, produzindo um desfaseamento de fase entre spins proporcional à área do gradiente ($G\delta$) (2). Após este impulso, os spins estacionários ficam na mesma posição enquanto os spins que se moveram alteraram a sua posição. A aplicação do impulso de 180° inverte a fase dos spins (3). A aplicação de um segundo gradiente de difusão com a mesma intensidade e polaridade do primeiro gradiente (gradiente de refasamento) induz coerência de fase e refasamento completo nos spins estacionários e um refasamento incompleto nos spins que se moveram (4) [35].	24
Figura 7- Esboço de comportamento do decaimento de sinal em diferentes regimes de valores de sensibilização à difusão [42].	30

Figura 8- Diagrama da sequência de DWI em single-shot (SS). (a) Imagem Ecoplanar (EPI); b- sequência turbo spin eco (TSE) com a aplicação dos impulsos de difusão antes e após os impulsos de 180° [42].	34
Figura 9- Representação da difusão das moléculas: (a) Restrição à difusão devido à existência de um tecido com celularidade aumentada reduzindo o espaço extracelular e integridade das membranas celulares que atuam como uma barreira; (b) tecido de baixa celularidade com aumento do espaço extracelular, permitindo maior difusibilidade entre o espaço intracelular e extracelular [15]	36
Figura 10- Diagrama genérico do decaimento do sinal em diferentes tipos de tecido à medida que aumenta o valor de b [36].	38
Figura 11- Imagens de difusão adquiridas em diferentes valores de b evidenciam a zona de lesão (evidenciada pela seta) que preserva hipersinal nos valores de b mais elevados. O resultado histológico indicou um CaP com classificação GS 3+4.....	39
Figura 12- Exemplo de definição de um ROI numa lesão numa imagem de DWI em b2000s/mm ² e posteriormente copiada para o mapa de ADC.	41
Figura 13- Três tipos de curva de captação representando o tipo de vascularização numa região de interesse [102].....	50
Figura 14- Representação dos picos dos metabolitos em função da presença de tecido normal (a) ou tumoral (b) [4].	51
Figura 15- Anatomia normal da próstata por RM. (A) T2 axial; (B) T2 coronal. B- bexiga; C - glândula central; P- zona periférica; R- recto; seta sem cauda- pseudocápsula; seta longa- localização do complexo neurovascular; V- plexo periprostático; S- vesículas seminais; L- músculo elevador do ânus; O- musculo obturador; CS- cisto [116].	53
Figura 16- Classificação PI-RADS v2 relativa à ZP em DWI. Adaptado de [15] ..	57
Figura 17- Classificação PI-RADS v2 relativa à ZT em T2w. Adaptado de [15]..	58
Figura 18- Doente de 63 anos com CaP na ZP esquerda. a) Em T1w próstata com sinal intermédio uniforme; b) T2w visualiza-se zona de hiposinal irregular na ZP esquerda compatível com uma possível lesão; c) DWI em b2000 s/mm ² apresenta região com hipersinal indiciando restrição; d) Mapa ADC estimado	

com $b50,2000 \text{ s/mm}^2$ indicando zona da lesão com hiposinal. Valor médio de ADC médio $0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 59

Figura 19- RM de estadiamento num doente com 71 anos. a) Imagem T2w próstata a demonstrar IS heterogénea, sem clara evidência de lesão. b) Imagem DWI em $b2000 \text{ s/mm}^2$ visualiza-se uma pequena área com ténue hipersinal na GC. c) Mapa ADC estimado com $b50, 2000 \text{ s/mm}^2$ demonstra zona de restrição com hiposinal característico. ADC médio $0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. d) Imagem dinâmica, demonstra pequena zona de captação correspondente à zona de restrição na difusão. Dadas as características pode tratar-se da lesão identificada pela biópsia..... 60

Figura 20- RM prostática num equipamento de 3T com antena de superfície em doente com CaP. a) T2w axial com zona de hiposinal na ZP e extensão extraprostática (seta) envolvendo o complexo neurovascular esquerdo. (b) T1w visualiza-se contorno prostático e extensão extracapsular e complexo neurovascular esquerdo obliterado em comparação com o direito [100]...... 62

Figura 21- RM prostática num equipamento de 1,5T com antena endorectal. a) T2w coronal visualiza-se vesícula seminal esquerda com paredes concêntricas, espessadas e hiposinal, compatível com invasão. b) T2w sagital demonstra invasão da vesícula por parte do tumor que se estende desde a base da próstata [100]. 62

Introdução

O carcinoma da próstata (CaP) é um dos tumores com maior incidência nos homens, sendo a segunda principal causa de morte, no âmbito das doenças oncológicas [1]. O diagnóstico e detecção precoce da patologia é fundamental para se conseguir um prognóstico mais favorável [2].

As orientações internacionais referentes à detecção, diagnóstico e tratamento do carcinoma da próstata têm vindo a ser objecto de discussão constante na comunidade científica [3-5]. Contribui decisivamente para esta discussão, a constante evolução tecnológica que se tem verificado no âmbito da Radiologia, nomeadamente a nível da ressonância magnética (RM), o que tem permitido avanços significativos na avaliação do adenocarcinoma prostático.

As imagens de RM convencional correntemente utilizadas no estudo prostático, apresentam elevada resolução espacial e de contraste tecidual o que permite uma criteriosa análise morfológica da próstata, que acoplada a técnicas de imagem funcionais incrementam a performance diagnóstica da RM [6]. Inicialmente a RM prostática era utilizada principalmente no estadiamento tumoral. Contudo, é cada vez mais evidente o papel que a RM assume na detecção tumoral, na avaliação da extensão extracapsular da doença, como método para guiar a biópsia prostática e na avaliação de recidiva [7], especialmente quando a um protocolo de exame de RM convencional são adicionadas técnicas avançadas em RM.

No âmbito das técnicas avançadas em RM, a imagem ponderada em difusão (*Diffusion-Weighted Imaging*-DWI) permite avaliar o grau de restrição da difusão das moléculas de água nos tecidos. Alterações ao nível da difusibilidade molecular da água podem dever-se a alterações patológicas.

Diferentes modelos matemáticos podem ser utilizados para avaliar quantitativamente a difusibilidade molecular, sendo o modelo monoexponencial, através do coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient* - ADC), o mais comumente utilizado em ambiente clínico. Outros modelos matemáticos como os modelos de curtose, biexponencial e o *stretched exponential* permitem através de métricas específicas avaliar outras propriedades relacionadas com a difusibilidade molecular para além do grau

de restrição, fornecendo informações acerca da complexidade microestrutural dos tecidos.

Numa imagem ponderada em difusão, o valor de b representa o grau de sensibilização à difusão; este é um factor variável que permite obter imagens com níveis de contraste distintos entre tecido normal e patológico e que combinado com outro(s) valor(es) de b , possibilita a quantificação da restrição através de métricas distintas, em função dos modelos matemáticos utilizados.

As orientações mais recentes do Colégio Americano de Radiologia (*American College of Radiology* – ACR), salientam o papel da DWI no estudo prostático, referindo que é a técnica funcional mais relevante na detecção do CaP [5]. A complexidade associada à aplicação da DWI em ambiente clínico, a nível de parâmetros técnicos, sequências de aquisição de imagem, equipamento utilizado e metodologias de processamento de imagem, são factores que influenciam a qualidade de imagem, o que por sua vez condiciona o desempenho diagnóstico da técnica de difusão [8–10].

O aparecimento relativamente recente de campos de elevada intensidade, assim como avanços na tecnologia associada à performance dos equipamentos de RM, permitiram potencial a aplicabilidade da RM no estudo prostático. Considerando que a DWI foi das técnicas que mais beneficiou com esses avanços tecnológicos será importante investigar de forma mais profunda o seu potencial. A utilização de técnicas de quantificação, aquando associadas à análise das imagens, poderão adicionar informação relevante ao nível tecidual, podendo ser utilizadas como ferramenta não invasiva para detecção de lesões, avaliação do nível de malignidade e reposta terapêutica, permitindo potenciar o papel global da RM no estudo prostático.

Assim pretende-se com este trabalho avaliar o contributo da técnica de difusão como auxiliar de diagnóstico no estudo da patologia da próstata num equipamento de RM de 3 Tesla (T) de campo magnético.

Foram definidos como objectivos específicos: desenvolver um protocolo de estudo de difusão para a próstata num equipamento de 3 T; avaliar o papel da técnica de difusão na diferenciação entre tecido normal e carcinoma da próstata; avaliar o melhor par de valores de sensibilização à difusão (valores de b) utilizando o modelo monoexponencial que permita diferenciar CaP de tecido

normal e determinar os valores médios de ADC para tecido normal e CaP; comparar o desempenho diagnóstico do modelo monoexponencial com o modelo de curtose na diferenciação entre CaP e tecido normal; investigar a influência de valores mínimos de b no desempenho diagnóstico das métricas do modelo de curtose e monoexponencial; investigar o papel do modelo monoexponencial e de curtose na estratificação do *gleason score* (GS).

Este trabalho surge como tese final de Doutoramento no âmbito do ciclo de estudos do Doutoramento em Ciências Biomédicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, que se intitula “O contributo diagnóstico da imagem ponderada em difusão no estudo da próstata”.

Em termos de estrutura, o trabalho de investigação encontra-se dividido em duas grandes partes:

A Parte I do trabalho é efectuada uma revisão bibliográfica da temática em estudo, estando subdividida em 5 capítulos: no capítulo 1 são abordados dados epidemiológicos do CaP; no capítulo 2 são fornecidos conteúdos relativos a princípios básicos da imagem ponderada em difusão; o capítulo 3 versa sobre a imagem ponderada em difusão nos tecidos biológicos; no capítulo 4 é efectuada uma revisão do actual papel da RM no estudo prostático, e no capítulo 5 é efectuada uma revisão sobre o estado da arte da aplicação da difusão ao estudo prostático.

Na parte II são apresentados os trabalhos de investigação desenvolvidos. No capítulo 1 são apresentados os objectivos do trabalho, no capítulo 2 é indicada a metodologia global utilizada e por fim no capítulo 3 são apresentados os resultados relativos aos trabalhos realizados. No capítulo 4 é efectuada uma discussão integrada considerando os resultados dos trabalhos realizados. Por fim é apresentada uma conclusão final do trabalho onde são sumarizados os principais achados encontrados e são efectuadas sugestões para o desenvolvimento de trabalhos futuros sobre a aplicação da DWI ao estudo prostático.

Com este trabalho pretende-se alargar o conhecimento na temática em estudo, dando uma visão do potencial da aplicação da DWI no estudo da próstata.

Parte I

1- Carcinoma da próstata: visão global

O CaP é um dos tumores com maior incidência nos homens em contínuo aumento. O incremento na expectativa de vida dos homens, assim como o estilo de vida ocidental, caracterizado por uma dieta calórica e ausência da prática de exercício, contribuem decisivamente para este crescimento [1].

O diagnóstico precoce do CaP é decisivo no aumento da expectativa de vida do doente, assim como na morbilidade do mesmo. Na actualidade os exames de 1ª linha para o diagnóstico do CaP são o toque rectal (*Digital Rectal Examination* - DRE), o antigénio específico da próstata (*Prostate Specific Antigen* - PSA) e a biópsia guiada por ecografia (BGE) [3].

1.1 Epidemiologia do carcinoma da próstata

O CaP é a segunda neoplasia mais frequente nos homens. No ano de 2012 cerca de 1,1 milhão de homens foi diagnosticado com CaP em todo o Mundo, a que corresponde 15% dos tumores diagnosticados em homens, sendo que 70% dos tumores foram diagnosticados em países desenvolvidos [1].

A incidência da doença é variável em todo o mundo, sendo mais elevada na Austrália/Nova Zelândia, América do Norte, Europa ocidental e Norte da Europa. O número de mortes em 2012 foi de 307 mil casos, representando esta patologia a quinta principal causa de morte nos homens. Como o PSA tem um efeito maior na incidência do que na mortalidade, existe menor variação nos rácios de mortalidade a nível mundial, sendo maior o número de mortes nas regiões do globo menos desenvolvidas [1].

Na Europa, em 2012, a incidência de CaP foi de cerca de 420 mil casos, o que corresponde a 58,8 casos por 100 mil homens [1]. Em Portugal, o número de CaP em 2012 foi de 6.622 novos casos, tendo ocorrido 1.582 mortes. As projecções efectuadas em 2012, para o ano de 2015, apontavam para um aumento do número de novos casos (6871 novos casos) e aumento da mortalidade (1644 mortes) [11].

Em 2015 a incidência de CaP no mundo foi de 1.6 milhões de novos casos, o que resultou em 366 mil mortes [12]. Nesse ano o CaP foi o tipo de carcinoma nos homens com maior incidência em 103 países e o principal factor de mortalidade em 29 deles [12]. Projeções futuras indicam um aumento da incidência, prevalência e mortalidade por CaP em todo o mundo [12]. A detecção e diagnóstico precoce de CaP influenciam decisivamente a morbilidade e a taxa de sobrevivência dos doentes [2]. Neste contexto, torna-se evidente a importância do papel dos métodos de diagnóstico por imagem existentes no ambiente clínico e o desenvolvimento de novas abordagens técnicas que permitam a detecção e diagnóstico precoce do CaP.

1.2 Determinantes de risco associados ao carcinoma da próstata

Os determinantes de risco para o CaP não estão ainda, claramente definidos, no entanto é importante ter uma noção alargada sobre os factores de risco de forma a intervir na prevenção primária da doença [2].

O CaP provavelmente resulta de uma combinação de diversos factores, o que confere a esta patologia um carácter multifactorial.

A incidência do CaP aumenta com a idade dos doentes. Estudos desenvolvidos demonstram que células cancerígenas são encontradas em 15% a 30% dos homens com idades superiores a 50 anos e em 60% a 70% em homens com idade superior a 80 anos. Apesar da incidência variar em todo o mundo, a evidência da presença de células malignas, em função da idade, é similar nos mesmos grupos etários. Este dado indica que o início da doença é bastante semelhante em todo o mundo e que a probabilidade de desenvolver CaP relaciona-se com a idade. A diferença encontrada na progressão da doença nos diferentes países, terá relação com outros factores de risco [2,13,14].

Outro factor de risco está associado com factores genéticos, pois estudos realizados demonstram um aumento do risco de tumor em doentes com história familiar de neoplasia da próstata. Variações associadas à etnia foram também encontradas, com maior incidência da doença, em doentes de etnia negra do que em indivíduos de etnia caucasiana [2,13,14].

Outros factores são também sugeridos como potenciadores de risco tais como o tabagismo, consumo de álcool, exposição a radiação ionizante e aumento do índice de massa corporal [2,13,14].

Na literatura é também descrita uma relação entre o CaP e dietas com elevados níveis de gordura. Uma dieta com níveis elevados de gordura aumenta a probabilidade de desenvolvimento de carcinoma da próstata. A baixa incidência de tumores em países asiáticos pode ser explicada pelo reduzido consumo de gordura de origem animal assim como uma dieta rica em soja e fito-estrogéneos. O consumo de vitaminas, sais minerais e anti-oxidantes aparentemente confere características protectoras, contudo são necessários mais estudos sobre estes factores que demonstrem uma maior evidência científica [2,13,14].

Mecanismos associados a processos inflamatórios provocam uma proliferação celular adversa e podem também desempenhar um papel central no processo de carcinogénese [2,13,14].

A exposição à luz solar parece influenciar o aparecimento da doença, sendo que esta é mais comum em países com menor exposição solar, indicando que provavelmente a vitamina D pode ser um factor protector no seu desenvolvimento [2,13,14].

Existe também uma relação entre o carcinoma da próstata e os níveis de hormonas endógenas. Níveis baixos de testosterona estão associados a aumento do risco de carcinoma da próstata [2,13,14].

1.3 Sintomas

Na maioria dos casos, os sintomas do carcinoma da próstata não são evidentes nos estadios iniciais da doença. Numa fase mais avançada os sinais e sintomas manifestam-se como problemas urinários (incapacidade de urinar, dor ou ardor durante a micção, sanfue na urina, entre outros) assim como dor na região inferior da coluna lombar ou ancas. Contudo, estes sintomas urinários são, frequentemente, semelhantes a sintomatologia de hiperplasia benigna, não sendo portanto considerados patognomónicos [15].

1.4 Estrutura e morfologia da glândula prostática

A próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor masculino, que segrega um fluido alcalino que constitui uma porção do fluido seminal. A próstata é composta por elementos glandulares e estroma agrupados dentro de uma pequena cápsula em que a camada interna é composta por um músculo e a camada mais externa é coberta por colagénio. O complexo neurovascular, deriva do plexo arterial dos ramos da artéria ilíaca interna enquanto a drenagem linfática ocorre sobretudo através dos linfáticos da ilíaca interna [2,5,16,17].

A glândula prostática está localizada na face posterior da sínfise púbica, anterior ao recto e inferior à bexiga, localizada no compartimento extra-peritoneal (espaço de Retzius). Tem a "forma de noz" ("*walnut-shaped*") e rodeia a uretra proximal assim que esta emerge da bexiga [2,5,16,17].

A próstata é dividida em quatro regiões distintas: a zona central (ZC), zona de transição, (ZT), zona periférica (ZP) e estroma fibromuscular [2,5,16,17].

A ZP é a zona com maior dimensão; corresponde a 70% do tecido glandular e estende-se na região posterior, desde a base até ao ápex, rodeando a uretra distal. Nesta zona, são mais frequentes os carcinomas, as prostatites crónicas e atrofia pós-inflamatórias, do que nas restantes zonas. A ZP contém inúmeros elementos acinares e ductos [2,5,16,17].

A ZC, na base da próstata, situa-se entre a ZP e a ZT, e corresponde a cerca de 25% do tecido glandular. Apresenta uma forma cónica, envolve os ductos ejaculatórios e estreita-se para o *verumontanum*. Este é um resíduo embrionário feminino, e forma um segmento elíptico na uretra prostática, onde os ductos ejaculatórios entram na uretra [2,5,16,17].

A ZT corresponde apenas a 5% do tecido glandular e consiste em dois pequenos lóbulos que envolvem a uretra proximal superior ao *verumontanum*. Na hiperplasia benigna esta região de tecido glandular apresenta-se aumentada [2,5,16,17].

O estroma fibromuscular forma uma convexidade na superfície externa anterior e é composto por elementos fibromusculares. A parte apical é rica em músculo estriado que se combina com a glândula e o músculo do diafragma

pélvico, separado da sínfise púbica pelo plexo venoso de *Santorini* e alguns elementos fibroadiposos [2,5,16,17].

As diferentes regiões prostáticas têm origens embrionárias distintas e são distinguidas pela sua aparência, pontos anatômicos de referência, funções biológicas e suscetibilidade patológica. A ZC, tem origem nos ductos de Wolffian, composta por um epitélio com glândulas largas e poligonais. A ZT e ZP têm origem embrionária no *sinus* urogenital sendo constituídas por glândulas redondas de tamanho reduzido [2,5,16,17]. A figura 1 representa a próstata com a identificação das principais zonas.

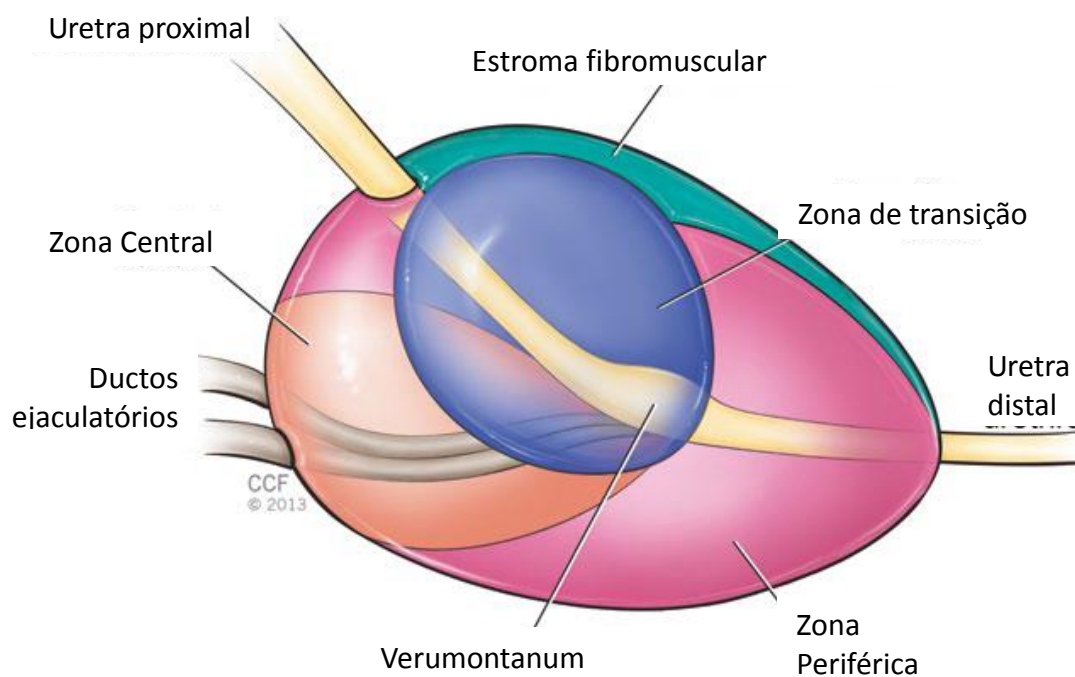


Figura 1- Representação lateral da glândula prostática. Adaptado de [17].

1.5 Doenças da próstata

As doenças da próstata podem ser classificadas em benignas e malignas. As patologias benignas mais frequentes são a prostatite e a hiperplasia prostática [2,15,17].

A prostatite aguda ocorre sobretudo em adultos jovens. As principais causas estão relacionadas com a presença de agentes bacterianos similares aos que causam infecções do trato urinário. O edema associado a situações de inflamação aguda, pode provocar dor anal, lombar, perineal e disúria. Situações de prostatite crónica podem ocorrer mais frequentemente em homens de idade mais avançada e sem história prévia de prostatite aguda. Na presença de prostatite aguda o PSA, encontra-se elevado, ao longo do tempo [2,15,17].

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma condição muito comum pois 1/4 dos homens desenvolvem HBP a partir dos 50 anos de vida. Na oitava década de vida cerca de 90% sofrem dessa condição. No entanto, apenas uma pequena minoria dos indivíduos com HBP apresenta sintomatologia severa que justifique o recurso a terapia médica e/ou cirúrgica [2,15,17]. A presença de dihidrotestosterona na próstata, interliga-se com os receptores hormonais e fomenta o crescimento da glândula. Em condições normais a próstata tem o peso de 20 a 30 mg. Na presença de HBP o peso pode atingir 100 g. A HBP inicia-se na zona do *verumontanum* e estende-se para os lobos laterais. Este aumento de volume comprime a uretra prostática, o que induz dificuldades na micção. Esta obstrução do trato urinário pode levar a situações de infeção, hidronefrose e, em casos mais graves, a falência renal. A HBP não é um precursor do carcinoma [2,15,17].

Uma situação semelhante à HBP é a hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) que consiste em alterações histológicas na zona do ápex da próstata, região periuretral e/ou na ZT. Esta situação é provocada por uma proliferação aumentada de ácinos dentro da próstata e, em termos clínicos, a presença desta patologia pode ser confundida com carcinoma e de difícil distinção da HBP nodular. Não existe uma relação clara entre a presença de HAA e o desenvolvimento de CaP [2,15,17].

A neoplasia intraepitelial prostática (NIP) é uma displasia do epitélio glandular e precursora do CaP. A presença de NIP pode preceder um CaP em 10 ou mais anos sem que ocorra aumento do PSA. As alterações citológicas da NIP são semelhantes às do adenocarcinoma de próstata. O que a diferencia do adenocarcinoma é a ausência de desarranjo arquitetural e a presença de células basais [2,15,17].

Na patologia maligna, existem diferentes subtipos de carcinoma da próstata sendo o mais frequente o adenocarcinoma [2,15,17].

O adenocarcinoma prostático é raro em homens com idade inferior a 50 anos, mas autópsias demonstram a sua presença em cerca de 80% dos homens com 80 ou mais anos [2,15,17]. A maioria destes tumores são de tamanho reduzido e clinicamente insignificantes, no entanto, podem desenvolver-se e tornarem-se letais, o que torna esta patologia na segunda principal causa de morte nos homens, a seguir ao carcinoma do pulmão. Os homens com idade avançada, raça negra e história de carcinoma da próstata na família, principalmente, em parentes de 1º grau, são potenciais candidatos a sofrer desta patologia [2,15,17].

Existem diferentes variantes histológicas de CaP, classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o carcinoma mucinoso, sarcomatóide, escamoso, representando estas variantes apenas 5 a 10% dos carcinomas [2,15,17].

O CaP é classificado de acordo com um sistema baseado no desenvolvimento celular do tumor, denominado de *gleason score* (GS). Neste sistema a classificação baseia-se em alterações da diferenciação celular sendo utilizado para determinar a agressividade da neoplasia da próstata e escolher a opção terapêutica mais adequada [17]. Os padrões de GS (figura 2) estão associados às seguintes características histológicas [18]:

Padrão 1 e 2 – Semelhante a tecido normal.

Padrão 3 - O tecido apresenta glândulas reconhecíveis, mas com alteração da arquitetura e padrão infiltrativo com invasão do tecido circundante, correspondendo a um carcinoma moderadamente diferenciado.

Padrão 4 e 5- O tecido celular é indiferenciado com poucas ou nenhuma glândulas reconhecíveis, correspondendo a um carcinoma anaplásico.

As células neoplásicas têm graus de diferenciação diferente, motivo pelo que se utiliza para cada doente dois graus distintos. O primeiro grau descreve a diferenciação das células presentes na maior parte da neoplasia e o segundo grau refere à diferenciação das células na área mais próxima da neoplasia. Se, por exemplo, se descreve o GS como $3+4=7$, isso significa que a maioria da neoplasia é de grau 3 e na área mais próxima a neoplasia é de grau 4, o que no total é igual a 7. Mas, no caso de GS $4+3=7$, embora também 7, significa que esta neoplasia é mais agressiva que a anterior. Assim, o GS $3+3=6$ significa que as células neoplásicas são muito idênticas a células normais, a neoplasia é bem diferenciada e de crescimento lento. No caso de um GS $4+4=8$ ou superior significa maior agressividade e potencial de metastização da neoplasia [12,15,17].

O GS é um factor preditivo do comportamento da neoplasia muito útil, no entanto, deve ser integrado com outros factores para definir o estadiamento da doença, como o valor de PSA, o toque rectal, o número de fragmentos de biópsia com neoplasia, a percentagem de neoplasia em cada fragmento, se afecta a próstata uni ou bilateralmente ou ultrapassa os limites da cápsula da glândula [12,15,17].

CaP com GS ≤ 6 são classificados como sendo de baixo grau e não agressivos. Para CaP classificados com GS $3+4$ e $4+3$, o risco relativo de progressão de doença é de 2,6 e 8,5. CaP classificados com GS mais elevados, nomeadamente GS 8 e GS 9-10, o risco é de 16,8 e 29,3, respectivamente [19].

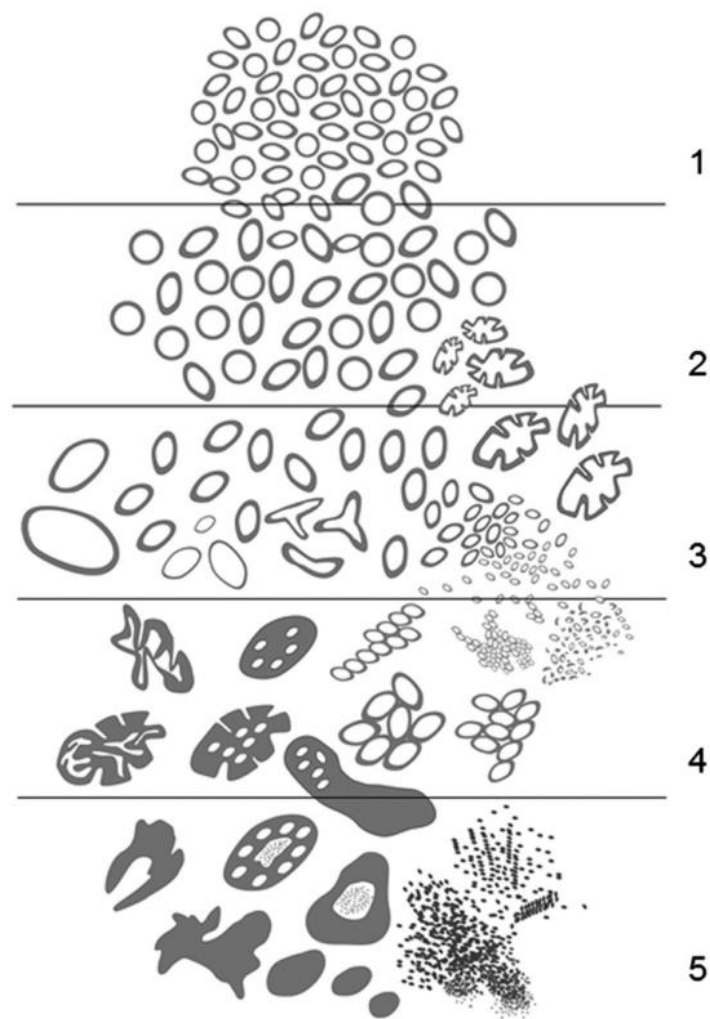


Figura 2- Sistema de classificação de Gleason Score [19].

1.6 Métodos de detecção, diagnóstico e análise do CaP

Face às orientações actuais, os exames de primeira linha mais adequados para diagnóstico do CaP incluem o DRE, determinação do PSA e BGE transrectal [3].

Em 18% dos doentes, o CaP é diagnosticado apenas pelo DRE, independentemente do nível de PSA [3]. No caso de doentes com um toque rectal suspeito e níveis de PSA ≤ 2 ng/ml, o valor preditivo positivo (VPP) varia entre 5-30% [3].

Um nível de PSA elevado aumenta a probabilidade da presença do CaP, contudo, doentes com valor de PSA baixo podem também ter CaP [3]. Situações benignas como a HBP também podem apresentar níveis elevados de PSA, o que significa que o PSA é um marcador de 'órgão' e não um marcador de carcinoma. O PSA tem portanto um nível limitado de sensibilidade e especificidade, estando descrito que cerca de 32% dos homens com valores baixos de PSA (<4 ng/mL) podem apresentar CaP e até 79% dos homens com valores elevados não apresentam a patologia [20]. Em termos clínicos, valores de PSA superiores a 4 ng/ml podem ser considerados suspeitos [3].

Outro biomarcador é o PCA3. Este biomarcador é obtido através da análise da urina, após massagem prostática. O valor de 35 de PCA3 é indicado como valor de *cutoff* no diagnóstico de CaP [3]. Este biomarcador, apresenta valores de sensibilidade entre os 47%-69% e especificidade entre 72%-79%, podendo ser útil no diagnóstico [21].

A BGE por via transretal, com uma agulha de 18G, tem sido utilizada para obter material para estudo histológico. Efectua-se uma colheita de 8 a 12 amostras cilíndricas de tecido, obtidas por uma agulha de biópsia, nas regiões posteriores e laterais da glândula prostática, e em zonas suspeitas [3]. A indicação para realizar biópsia é determinada pelo nível de PSA, DRE, idade do doente, existência de potenciais morbilidades e implicações terapêuticas. Esta técnica é considerada a técnica de referência, que confirma a presença histológica de CaP [22].

O rápido avanço das tecnologias de imagem médica nos últimos anos permite a utilização de métodos mais fidedignos na avaliação clínica do CaP. Esses métodos incluem a ecografia, a RM, a tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de positrões (PET) [23,24].

Em ambiente clínico a TC é utilizada no seguimento e avaliação de metástases. A RM pode ser utilizada na detecção, diagnóstico, estadiamento local, seguimento e avaliação de metástases ganglionares regionais. A PET é útil no estadiamento, nomeadamente na avaliação de recorrência local e à distância de metástases ainda não detectadas por outros métodos de imagem. [3,4,23-29].

Entre os métodos de imagem em Radiologia, a RM é o método que permite utilização clínica mais alargada, como auxiliar de diagnóstico na suspeita de CaP [7]. Após a realização de uma RM prostática, a confirmação histológica pode ser efectuada através de biópsia guiada por RM. Embora as orientações da Associação Europeia de Urologia (*European Association of Urology* - EAU) refiram que a RM deverá ser utilizada apenas após uma primeira biópsia negativa, mantendo-se a suspeita da presença de CaP, o papel da RM tem sido subestimado no diagnóstico do CaP [25]. Vários estudos sugerem que num futuro próximo a RM vai ser considerada um exame de 1ª linha, que deverá ser realizada antes da biópsia, para detectar zonas suspeitas de neoplasia. As imagens de RM quando associadas às imagens da ecografia transrectal irão permitir efectuar fusão de imagem, o que potencia a localização das neoplasias e auxilia e facilita os procedimentos de biópsia [3,4,25-28,30].

Dos métodos de imagem em radiologia atrás referidos, e que são convencionalmente utilizados no estudo da próstata, obtém-se informação essencialmente macroscópica sobre aspetos morfológicos e vasculares dos tumores. Estes métodos apresentam capacidade limitada em identificar alterações tecidulares que ocorrem a nível microscópico, não acompanhadas por modificações morfológicas e vasculares evidentes, o que condiciona a detecção precoce do carcinoma da próstata [24,31,32].

No âmbito da RM existem técnicas avançadas, não invasivas, que permitem obter informação diferenciada para além da imagem convencional (avaliação morfológica e vascular) sobre as propriedades de angiogénese, celularidade e composição metabólica. Essas técnicas são a perfusão (*dynamic contrast enhanced* - DCE), a DWI e a espectroscopia (*magnetic resonance spectroscopy imaging* - MRSI). Estas técnicas de imagem funcional fornecem informação fisiológica, estrutural e metabólica [31,32].

Em ambiente clínico a aplicação da imagem funcional/estrutural tem sido utilizada para avaliar em estadios precoces alterações subtis que indiciam processos patológicos, explorando através de mecanismos individualizados, modificações nos tecidos que reflectem, informações únicas sobre essas alterações.

Das técnicas avançadas no âmbito da RM, este trabalho estuda a DWI aplicada ao estudo da próstata.

2 – Imagem ponderada em difusão: princípios básicos e tipos de aquisição

2.1 Princípios básicos de difusão

A difusão é um processo de transporte de massa que ocorre naturalmente quando existe uma diferença na concentração local, resultando num fluxo de partículas de regiões de alta para baixa concentração [33]. Esta afirmação traduz a lei de Fick que descreve que o fluxo de moléculas é diretamente proporcional ao gradiente de concentração, segundo a equação:

$$J = D \nabla C \quad \text{Equação 1}$$

em que J representa o fluxo de partículas, C a concentração de partículas e D a constante de difusão ou coeficiente de difusão, que reflete a mobilidade das partículas no meio.

Este movimento aleatório de partículas suspensas num fluido ou gás é referido como movimento *browniano* em homenagem ao botânico Robert Brown, que pela primeira vez descreveu o movimento aleatório de grãos de pólen num fluido. Devido à colisão com outras partículas do meio, as moléculas não se movem de forma linear numa determinada direção, mas seguem um caminho aleatório.

Albert Einstein publicou em 1905, um trabalho matemático detalhado do movimento browniano, onde estabeleceu a relação estatística entre a distância média que as partículas se movem ao longo de um intervalo de tempo, bem como a dependência funcional do tamanho da partícula, a viscosidade do meio e sua temperatura, definindo o conceito de distribuição de deslocamento. Este conceito estabelece a relação entre o valor médio da distância quadrática percorrida por uma partícula e o respetivo intervalo de tempo segundo a equação [33-36]:

$$\langle r^2 \rangle = 2Dt \quad \text{Equação 2}$$

onde $\langle r^2 \rangle$ representa o valor médio do deslocamento quadrático de uma partícula, D o coeficiente de difusão que reflete a viscosidade e temperatura do meio e t o tempo de observação.

Por exemplo, numa situação de difusão livre, sem restrições, a probabilidade de deslocamento de uma molécula de água apresenta média igual a 0 e desvio padrão correspondente à distância quadrática média percorrida devido ao processo de difusão. Esta distribuição estatística depende do tempo (t), sendo que a distância efectivamente percorrida não é a mesma para todas as moléculas, sendo o seu deslocamento descrito por uma distribuição de probabilidade gaussiana, como ilustrado na figura 3:

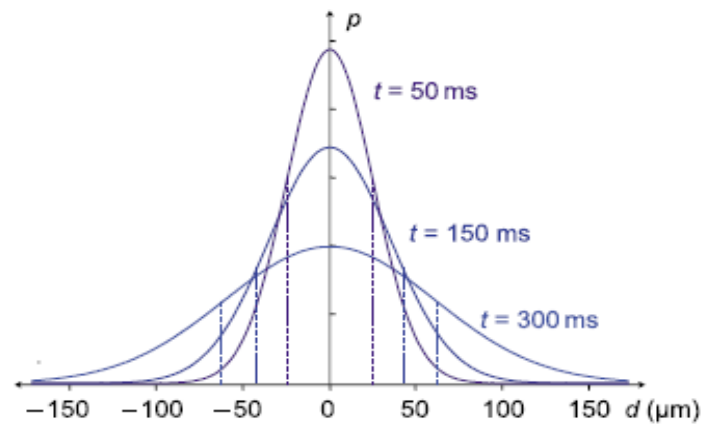


Figura 3- Representação da probabilidade de distribuição gaussiana (p) do deslocamento de uma partícula (d), após diferentes tempos de difusão (t) com média igual a 0 e desvio padrão correspondendo à distância de difusão (linha tracejada) [37].

O coeficiente de difusão (D) é uma propriedade intrínseca do meio e o seu valor depende da dimensão e massa das moléculas, temperatura e viscosidade, refletindo por isso, as propriedades do meio. A relação entre as variáveis que influenciam D é descrita por Stokes-Einstein, segundo a equação:

$$D = k_B T / 6\eta\pi\sigma \quad \text{Equação 3}$$

onde k_B representa a constante de Boltzmann, T a temperatura, η a viscosidade do meio e σ o raio das partículas.

Quando as partículas e o meio são idênticos, tal como as moléculas de água em água pura, D é também referido como o coeficiente de difusão próprio (*self diffusion coefficient*). É importante considerar a escala de deslocamento molecular ao longo de um dado intervalo de um sistema de difusão simples. Por exemplo, água pura à temperatura corporal (37°C), apresenta um coeficiente de difusão próprio de aproximadamente $3 \times 10^{-9} \text{ mm}^2/\text{s}$ [36].

2.2 Meios isotrópicos versus anisotrópicos

A difusão designa-se de isotrópica quando a probabilidade de deslocamento da molécula de água é igual em todas as direções; esta propriedade é tipicamente associada a meios homogéneos. No entanto, meios que apresentem barreiras, mas em que as barreiras estejam orientadas de forma aleatória, também apresentam difusão isotrópica (ex.: células, macromoléculas).

Contrariamente, a difusão designa-se de anisotrópica quando existem meios que apresentam barreiras/obstáculos que impedem ou restringem o movimento das moléculas de água em determinadas direções, criando um movimento direccionalmente dependente, que ocorre maioritariamente numa só direção (exemplo: feixes cerebrais).

A medição da difusão permite avaliar a estrutura e organização dos diferentes tecidos que constituem o corpo humano quer em tecidos normais quer em tecidos alterados por processos patológicos [33–36]. Na figura 4 estão representados diferentes tipos de meios e os movimentos de difusão típicos das moléculas de água nos mesmos.

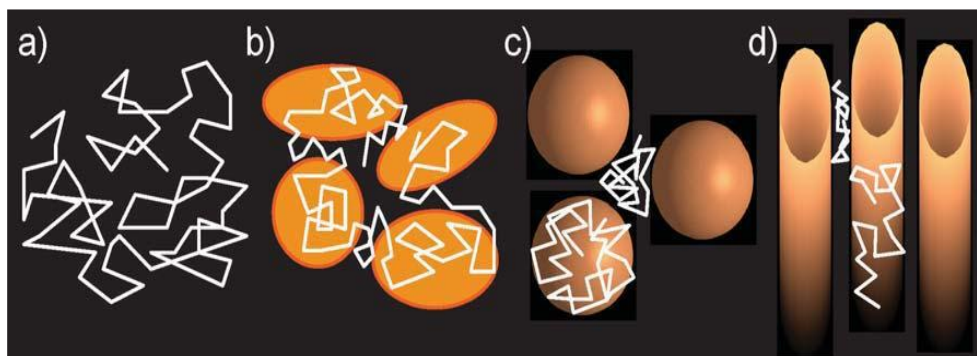


Figura 4- Representação do deslocamento aleatório e isotrópico de uma partícula num líquido puro (a); num meio celular (b); compartimentos intra- e extracelular, em que o deslocamento molecular é igual em todas as direções (c); deslocamento da água segundo uma direção preferencial devido à presença de obstáculos (d) [34].

2.3 Sequência Stejskal e Tanner

Em 1965 Stejskal e Tanner introduziram uma sequência sensível aos movimentos brownianos da água em aplicações *in vivo* [38]. Esta sequência é baseada na aplicação de dois gradientes de difusão, que introduzem desfasamento dos spins em movimento resultando em perda de sinal.

Após a excitação pelo impulso de radiofrequência, o primeiro gradiente é aplicado, produzindo um desfasamento em todos os spins proporcional à área do gradiente ($G\delta$). Depois deste gradiente, os spins estáticos mantêm-se na mesma posição enquanto os spins que estão em movimento alteram a sua posição relativa. Após algum tempo, um impulso de 180° é aplicado alterando a fase dos spins. Finalmente um segundo gradiente com a mesma intensidade e polaridade do primeiro, é aplicado. No caso dos spins estáticos, após a aplicação do segundo gradiente, todos os spins voltam a adquirir a mesma fase que possuíam após o impulso de 90° . Por outro lado, os spins em movimento não recuperam a sua fase inicial depois da aplicação do segundo gradiente, porque a sua posição foi alterada. Como resultado final, o sinal de RM adquirido dos spins em movimento é menor do que o sinal dos spins estáticos. A perda de sinal provocada pelo desfasamento dos spins é controlada por um factor de sensibilização à difusão, denominado de valor de b , que depende dos seguintes parâmetros [35]:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad \text{Equação 4}$$

sendo o valor de b expresso em unidades (s/mm^2), γ a razão giromagnética igual a 42.577 MHz/T para o próton de hidrogênio, G a intensidade do gradiente, δ a duração do gradiente e Δ o intervalo entre a aplicação dos dois gradientes.

O elemento-chave desta sequência é a aplicação do par de gradientes de "difusão" que não produzem efeito sobre a magnitude de sinal se os *spins*, se mantiverem estacionários. A sensibilidade à difusão de uma sequência de difusão é tanto maior quanto maior for o valor de b .

As aquisições de DWI utilizam a metodologia de base *pulsed gradient spin echo* (PGSE) desenvolvida por Stejskal-Tanner [35]. Na figura 5 ilustra-se o esquema da sequência de Stejskal-Tanner (5.1) utilizada para sensibilizar o sinal de RM à difusão e o esquema mais comum para leitura de sinal (5.2).

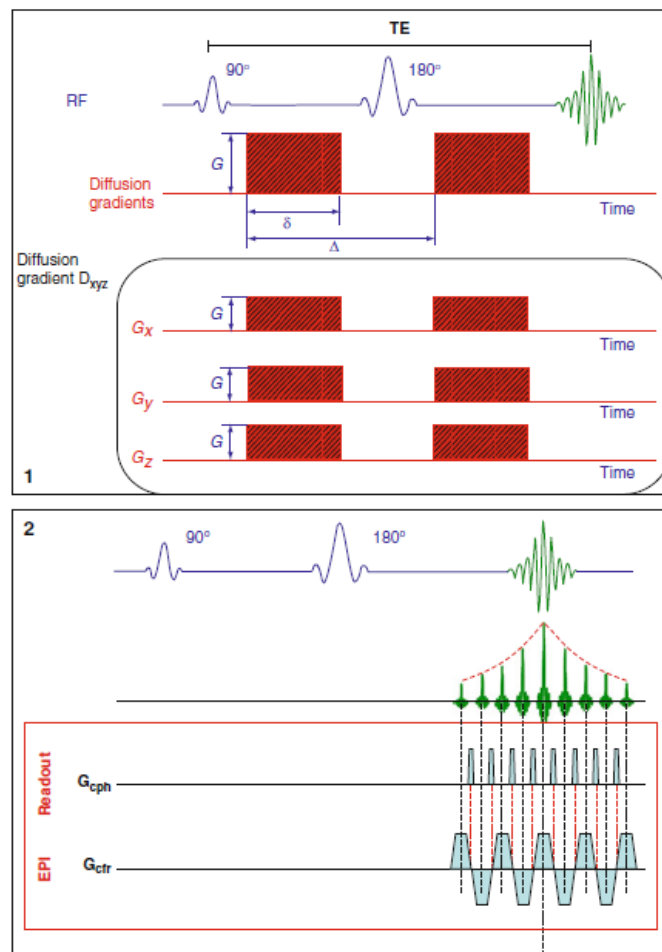


Figura 5- Esquema da sequência de Stejskal e Tanner e respectiva leitura de sinal. Na figura 5.1 observa-se uma representação esquemática da sequência de Stejskal e Tanner utilizando uma sequência spin-eco (SE). Na Fig. 5.2, observa-se o esquema de leitura de sinal em difusão utilizando uma sequência com a técnica EPI-SS-SE que é a forma mais comum de leitura do sinal [35].

Na figura 6 apresenta-se um esquema representativo do efeito dos gradientes de difusão na atenuação do sinal de RM durante a sequência de Stejskal e Tanner e respectiva leitura em *single-shot ecoplanar imaging* (SS-EPI).

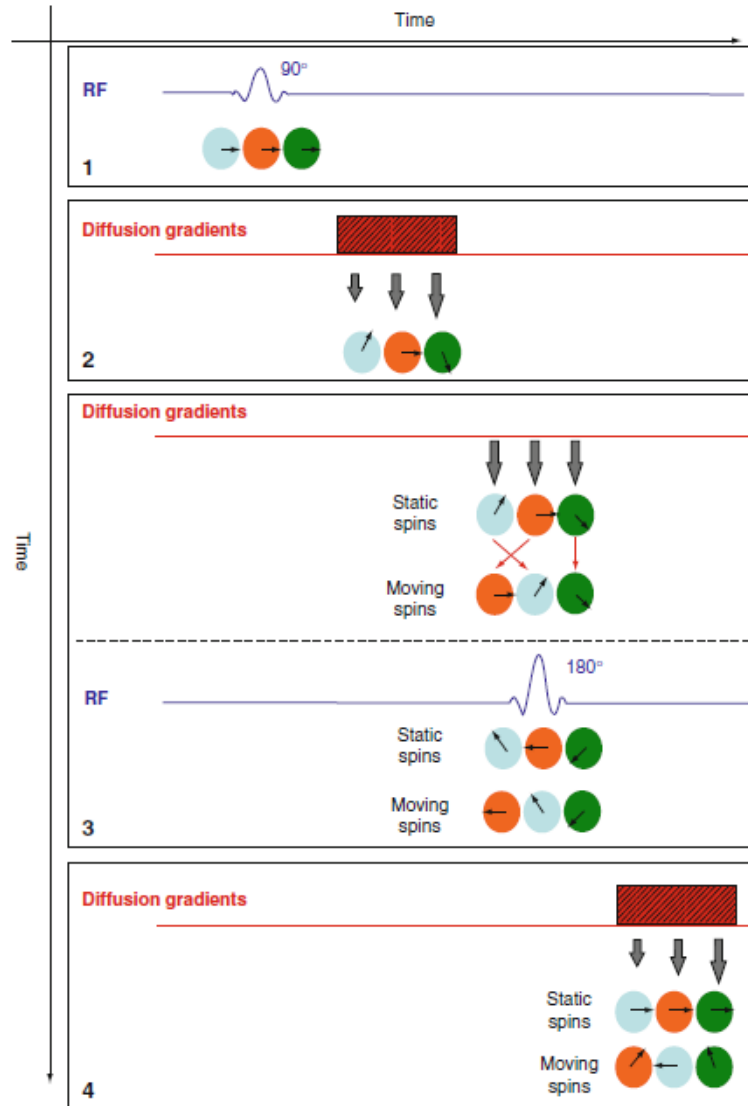


Figura 6- Esquema da evolução da fase dos spins estáticos e em movimento durante a sequência Stejskal-Tanner. Depois da excitação pelo impulso de radiofrequência de 90° (1) o primeiro gradiente é aplicado, produzindo um desfaseamento de fase entre spins proporcional à área do gradiente ($G\delta$) (2). Após este impulso, os spins estacionários ficam na mesma posição enquanto os spins que se moveram alteraram a sua posição. A aplicação do impulso de 180° inverte a fase dos spins (3). A aplicação de um segundo gradiente de difusão com a mesma intensidade e polaridade do primeiro gradiente (gradiente de refasamento) induz coerência de fase e refasamento completo nos spins estacionários e um refasamento incompleto nos spins que se moveram (4) [35].

Quanto maior for o deslocamento dos spins, maior vai ser o desvio de fase e maior será a atenuação do sinal [39]. Consequentemente, os spins em movimento induzem uma perda de sinal proporcional ao desvio de fase, o que significa que quanto maior for o deslocamento maior a perda de sinal. Como o refasamento não é perfeito para os spins que se movem durante o intervalo de tempo entre os impulsos de gradiente, a intensidade de sinal (IS) diminui [40,41] .

A aplicação dos gradientes de difusão provoca atenuação de sinal. Esta é definida como a razão do sinal medido com aplicação de gradientes e o sinal medido sem aplicação dos gradientes (S_0) e depende do coeficiente de difusão (D) e do valor de (b). Esta razão, segue um decaimento monoexponencial e expressa-se da seguinte forma:

$$S(b)=S_0e^{-Db} \quad \text{Equação 5}$$

em que $S(b)$ é a IS quando os gradientes de difusão são utilizados com o respetivo valor de b , S_0 a IS quando os gradientes de difusão não são utilizados, D o coeficiente de difusão do tecido (mm^2/s) e b o fator de sensibilização à difusão (s/mm^2) [42] .

Resumindo, no ambiente clínico, para medir a difusão é necessário adicionar ao esquema de uma sequência de impulsos, gradientes de difusão. O fator de ponderação à difusão (valor de b) depende da intensidade, duração e espaçamento entre a aplicação dos gradientes de difusão.

A sensibilização à difusão pode ser alterada, variando a intensidade dos gradientes de difusão G . Esta variação provoca alteração na atenuação do sinal em função do valor de b utilizado [43].

2.4 Modelos quantificadores de DWI

Na prática clínica são utilizados um valor mínimo e um valor máximo de b para que a diferença de sinal permita obter na imagem de difusão, contraste adequado. O contraste visualizado na imagem de difusão resulta, da difusão propriamente dita, e ainda de efeitos de relaxação T2, englobados no sinal S_0 .

O coeficiente de difusão D pode ser calculado a partir da atenuação de sinal entre, no mínimo, dois valores de b segundo a equação:

$$D = -\ln(S_{b2}/S_{b1})/(b_2 - b_1) \quad \text{Equação 6}$$

em que S_{b1} representa o valor de IS quando b_1 é igual ou diferente de 0 s/mm², (um valor de b mínimo) e S_{b2} o valor da IS para o valor de b_2 . Esta função logarítmica relaciona a IS de cada voxel em cada valor de b [37]. Este modelo é válido para meios isotrópicos e mede o valor de D através de um coeficiente ou escalar, sendo independente da orientação das medições, e é descrito por um valor numérico.

No entanto, sendo a difusão um processo tridimensional, a mobilidade molecular pode não ser a mesma em todas as direcções. Esta anisotropia pode ser devido à disposição física do meio ou ainda à presença de obstáculos que impedem a difusão em algumas direcções. Com o avanço da DWI, a presença de anisotropia foi detectada em várias estruturas anatómicas tais como em músculos, substância branca e medula espinal [36]. Nestes casos a forma correta para avaliar a difusão anisotrópica é considerar o tensor de difusão (*diffusion tensor imaging* - DTI). A aplicação do modelo de DTI permite obter informação sobre a direccionalidade da difusão da água nos tecidos.

O tensor de difusão consiste num conjunto de nove valores e é representado pela equação:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}. \quad \text{Equação 7}$$

Neste caso, diferentes valores para o escalar D são calculados ao longo de diferentes direcções quando utilizando a equação 6, não podendo a variação de D no espaço ser descrita apenas por um escalar ou um vetor, mas representada por um tensor. A difusividade média (MD) é o termo mais usado para sumariar D , uma vez que este valor é independente da orientação, sendo calculado pela média de $MD = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3$, onde D_{xx} , D_{yy} e D_{zz} representam os coeficientes de difusão segundo os três eixos ortogonais do sistema de coordenadas utilizados em RM. Na prática, a média destes três

coeficientes de difusão é utilizada para determinar em cada voxel da imagem o valor de MD [36]. A imagem resultante, da média das três imagens adquiridas segundo as direções x, y e z do sistema de referência de coordenadas é designada de “*trace image*”.

É possível a partir do tensor de difusão quantificar o grau de anisotropia do meio. O grau de anisotropia pode ser avaliado por um parâmetro denominado anisotropia fracional (*fractional anisotropic* - FA). O valor de FA é uma medida adimensional e varia entre 0 e 1, representando uma condição limite de isotropia perfeita o valor 0 e uma condição de anisotropia máxima o valor 1. A equação que descreve o cálculo de FA, é a seguinte [36]:

$$FA = \sqrt{(3/2) * \sqrt{((D_{xx} - MD)^2 + (D_{yy} - MD)^2 + (D_{zz} - MD)^2) / (D_{xx}^2 + D_{yy}^2 + D_{zz}^2)}}$$

Equação 8

onde FA é a anisotropia fracional, D_{xx} , D_{yy} e D_{zz} representam a difusividade média nos diferentes eixos e MD a difusividade média.

Apesar de no ambiente clínico, a análise dos dados da DWI ser considerada maioritariamente uniforme (difusão livre) e ter como base de análise uma distribuição gaussiana, a difusibilidade molecular da água nos tecidos biológicos apresenta desvio à distribuição gaussiana. Neste caso existem outros modelos que fornecem informação acerca da presença de barreiras que limitam a difusão da água nos tecidos sendo necessário utilizar modelos matemáticos mais complexos.

É o caso da avaliação da imagem ponderada em curtose (*Diffusion Kurtosis Imaging* - DKI). Neste modelo o desvio da distribuição gaussiana é atribuído à maior ou menor restrição imposta pela microestrutura dos tecidos, nomeadamente à presença de barreiras e diferentes compartimentos [44].

O índice de curtose média (*mean kurtosis*-MK) é uma medida da complexidade microestrutural dos tecidos sem especificidade direcional, medindo o desvio de deslocação das moléculas de água relativamente a uma distribuição gaussiana. Quanto maior o valor de MK, maior o grau de desvio a uma distribuição gaussiana, evidenciando a existência de barreiras físicas que limitam a difusão das moléculas. Quanto maior o valor de MK, maior a complexidade microestrutural dos tecidos[44].

A equação que descreve o modelo de curtose, é a seguinte:

$$S(b) = S_0 * \exp(-b * MD + b^2 * MD^2 * MK / 6) \quad \text{Equação 9}$$

onde $S(b)$ é a IS quando os gradientes de difusão são utilizados para obter o respetivo valor de b , S_0 a IS quando os gradientes de difusão não são utilizados, MD representa a difusividade média, MK a curtose média e b o valor de b .

Para que seja observável a não-gaussianidade da distribuição dos deslocamentos das moléculas de água, é necessário a utilização neste modelo, de valores de b elevados, para que exista mais tempo disponível para as moléculas de água se deslocarem e o desvio à distribuição gaussiana se tornar evidente. Quando o comportamento da difusão é homogéneo, a distribuição de probabilidade de deslocamento é guassiana e o valor de MK é igual a 0, representando um tecido com baixa complexidade microestrutural. Quando os valores de $MK > 0$, a distribuição de probabilidade de deslocamento apresenta um pico mais acentuado e menor dispersão, o que indica que deslocamentos elevados são pouco prováveis, como resultado das propriedades microestruturais do tecido, reflectindo a existência de barreiras físicas que limitam a difusibilidade das moléculas (comportamento de difusão heterogéneo) [45].

No corpo humano, para além do fenómeno de difusão molecular, ocorrem outros movimentos que estão relacionados com as funções fisiológicas. Nos tecidos biológicos, o fluxo sanguíneo através da rede capilar pode mimetizar efeitos de difusão, o que irá afectar os valores da métrica da DWI. Este efeito é referido como movimento intravoxel incoerente (*intravoxel incoherent motion* - IVIM). A ideia subjacente é que a rede capilar pode ter um arranjo quase aleatório, fazendo com que existe perda de sinal na presença de gradientes de difusão. Este efeito, designado de pseudo-difusão, contribui para a atenuação do sinal e tem impacto na medição de D . Quando o efeito de IVIM é significativo, o sinal da difusão é modelado de forma mais precisa pela expressão biexponencial que se segue [35]:

$$S(b) = S_0 [(1 - F_p) e^{-D b} + F_p e^{-b(D^* + D)}] \quad \text{Equação 10}$$

em que S_0 representa a intensidade de sinal na ausência de gradientes de difusão (s/mm^2), F_p a fração de perfusão, D o coeficiente de difusão pura e D^*

o coeficiente de pseudo-difusão. À medida que o valor de b aumenta, a contribuição relativa de F_p é cada vez menor, sendo que D^* é muito superior a D .

Os efeitos de IVIM tendem a manifestar-se em órgãos com elevada irrigação sanguínea, dependendo também da arquitectura vascular e velocidade a que o sangue flui na rede capilar. Quando são utilizados valores de b baixos (até $\approx 300\text{-}400\text{ s/mm}^2$), existe uma contribuição da pseudo-difusão na atenuação do sinal. Para valores de b mais elevados a contribuição da pseudo-difusão é praticamente suprimida ou desprezável da atenuação do sinal medido. Neste caso, o sinal medido irá corresponder à difusão “pura”.

Em parte devido ao efeito de IVIM, o coeficiente de difusão estimado em DWI designa-se de coeficiente de difusão aparente (ADC), o que indica que outros factores para além da difusão propriamente dita, são também incluídos na medição. Esses factores estão relacionados com a duração não infinitesimal dos gradientes de difusão, variações intravoxel T2 e difusão não-gaussiana [34].

Pelos modelos de DWI atrás expostos verifica-se que em função das características tecidulares o decaimento de sinal assume características diferenciadas, refletindo a complexidade microestrutural dos tecidos. Nos tecidos biológicos os valores de b utilizados numa sequência de DWI permitem evidenciar diferentes características dos tecidos. Enquanto valores de b mínimos (entre os 0 e os 200 a 400 s/mm^2) denotam fenómenos de pseudodifusão (regime de IVIM), valores superiores a $b1000\text{ s/mm}^2$, estão normalmente associados a decaimentos não monoexponenciais, os quais podem ser avaliados com o modelo de curtose. Valores de sensibilização à difusão entre os $b200$ e $b400\text{ s/mm}^2$ e $b1000\text{ s/mm}^2$, normalmente, são aqueles onde a distribuição dos deslocamentos apresenta comportamento gaussiano e o decaimento do sinal apresenta-se monoexponencial, sendo neste regime que a métrica mais comum associada à DWI é utilizada, através da medição do ADC, ou das métricas do modelo de DTI como a FA e a MD [33,36,42].

A aplicação da DWI na avaliação de diferentes órgãos do corpo humano exige que o modelo de DWI a ser utilizado e a interpretação dos achados deva ser

escolhido, tendo o utilizador o conhecimento prévio do tipo de tecido em estudo [33,36,42].

Na figura 7 é apresentado o decaimento de sinal, em função da variação dos valores de b e a relação com os modelos de DWI descritos.

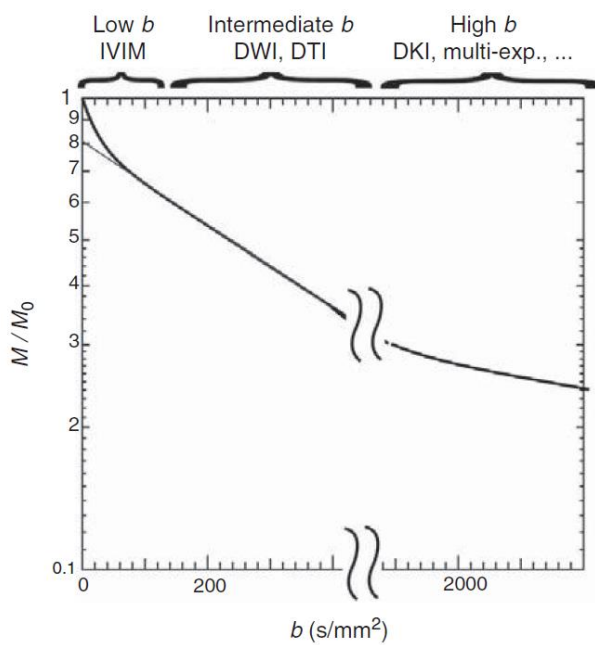


Figura 7- Esboço de comportamento do decaimento de sinal em diferentes regimes de valores de sensibilização à difusão [42].

2.5 Sequências de RM utilizadas na avaliação da difusão

O contraste desejado em DWI é resultado da atenuação de sinal, devido à aplicação de gradientes de difusão. A adição destes gradientes de difusão a uma sequência de RM, para além de sensibilizar a imagem aos movimentos microscópicos das moléculas de água também torna a sequência sensível a outros tipos de movimentos voluntários e involuntários. Movimentos macroscópicos tais como a respiração, batimento cardíaco ou outro fluxo cinético, induzem mudanças de fase na magnetização do spin que pode ser temporalmente e espacialmente heterogénea. Nas sequências de RM com preenchimento segmentados do espaço K, estes movimentos podem causar inconsistência no seu preenchimento, causando artefactos na imagem.

De modo a minimizar a sensibilidade a movimentos voluntários e involuntários, é necessário utilizar sequências de aquisição rápida. Dois exemplos de sequências de aquisição rápida, associadas aos estudos de DWI são a imagem ecoplanar (EPI) e a turbo spin-eco (TSE) [33,34,42].

A EPI é uma das técnicas de RM que permite uma aquisição rápida e aquela que maioritariamente é utilizada nos estudos de difusão. Na EPI a aquisição dos dados necessários para preencher todas as linhas do espaço K é efectuada a partir de uma única sequência de ecos durante um único tempo de repetição (TR), após um impulso de radiofrequência (RF) de 90° , de modo a maximizar a magnetização transversal. A imagem EPI pode ser obtida numa única medição de sinal ou *single-shot* (SS) em que os dados são recolhidos após um impulso de RF ou utilizando vários impulsos de RF, designada de *multi-shot*. Na aplicação da DWI, para estudo do corpo e nomeadamente da próstata, a maioria das sequências usam a modalidade SS, onde o espaço K é preenchido num único TR [33,34,42].

Na EPI são gerados múltiplos ecos para preencher todas as linhas do espaço K antes do decaimento completo da magnetização transversal, devido a efeitos $T2^*$. Tipicamente podem ser adquiridas cerca de 100 linhas do espaço K sem que o tempo de aquisição (TA) de dados exceda o necessário para o decaimento de sinal. Estes ecos podem ser gerados por impulsos de restituição de fase de 180° (denominada EPI *spin eco* - EPI-SE), ou por gradientes (denominada EPI gradiente eco - EPI-GE). Para preencher todo o espaço K numa repetição, os gradientes de leitura e de codificação de fase têm de ser rapidamente activados e desactivados. Por esta razão a aplicação da EPI exige gradientes com características mínimas de amplitude de 20 mT/m, *rise time* de 0,1 ms, *slew rate* de 200 T/m/s e um *duty cycle* de 8%. Gradientes com elevada amplitude permitem que todo o espaço K seja preenchido num só TR; *rise time* mínimos permitem tempos mínimos para ligar/desligar os gradientes e elevados *slew rate* determinam a capacidade de rapidamente inverter a polaridade e amplitude dos gradientes, determinando desta forma o tipo de preenchimento do espaço K. As EPI, como estão fortemente dependentes do tempo de decaimento $T2^*$ dos tecidos, apresentam resolução espacial limitada [33,34,42].

À sequência EPI, dadas as suas características na aquisição do sinal, estão associados vários tipos de artefactos nomeadamente, artefactos de susceptibilidade magnética, desvio químico, artefacto de Nyquist e de distorção geométrica. Para diminuir a presença de artefactos na imagem de DWI várias estratégias de aquisição são utilizadas.

A distorção geométrica origina-se devido à heterogeneidade do campo magnético e à presença de correntes “*Eddy*”.

Heterogeneidades do campo magnético resultantes de fenómenos de susceptibilidade magnética provocam erro no mapeamento de sinal de RM, manifestando-se esses erros na direcção da codificação de fase. As distorções geométricas são mais visíveis quando é utilizada uma baixa largura de banda de receção de sinal, devido à mais longa janela de aquisição. Quanto maior o tempo de aquisição, maior o tempo disponível para adquirir diferenças de fase na magnetização devido à heterogeneidade do campo magnético principal (B_0). Uma forma de ultrapassar este artefacto de distorção geométrica é reduzir o *echo train length* (ETL), o que reduz o tempo entre aquisição de linhas de codificação de fase adjacentes [33,34,42].

Os campos magnéticos gerados pelas correntes induzidas pelos gradientes nas estruturas condutoras do equipamento de RM, designadas de correntes “*Eddy*”, provocam também distorções geométricas nas imagens. Este artefacto nas sequências EPI é causado pela rápida activação/desactivação dos gradientes. Como a banda de recepção, na EPI, é relativamente baixa no eixo de codificação de fase, este eixo é especialmente propenso à existência desses campos magnéticos parasitas. Alterações ao *design* dos pulsos da sequência e correcções ao nível do pós-processamento têm sido desenvolvidas de forma a minimizar este efeito [33,34,42].

De modo a minimizar o artefacto de susceptibilidade magnética, podem ser utilizadas diferentes alternativas, que vão desde aquisições parciais ou segmentares do espaço K para gerar a imagem à utilização de técnicas de imagem paralela (IP), como as técnicas *Sensitivity Encoding* (SENSE) e *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition* (GRAPPA). O objectivo de utilização destas alternativas é encurtar a duração da janela de aquisição, embora a utilização das mesmas resulte numa redução da relação sinal-ruído (RSR) [33,34,42].

Outro artefacto associado à sequência EPI diz respeito ao desvio químico, devido à diferença de precessão de duas espécies químicas nos tecidos biológicos, a água e os lípidos. Esta diferença de frequência é incorretamente interpretada no mapeamento espacial, no eixo de codificação de fase. A presença de artefactos de desvio químico deslocam o sinal de gordura vários pixels na direção da codificação da fase. Para minimizar o artefacto de desvio químico, pode utilizar-se um campo magnético de baixa intensidade, uma banda de recepção de sinal larga e um campo de visão (*field of view* - FOV) reduzido. Contudo estas alterações influenciam a qualidade da imagem, nomeadamente a RSR, assim como o TA. De modo a minimizar estes artefactos, utilizam-se técnicas de supressão de gordura [33,34,42].

Outro artefacto está relacionado com o *aliasing*, no qual o teorema de *Nyquist* não é cumprido. Este artefacto pode ser provocado por movimentos involuntários, inconsistências de fase na disposição do sinal no espaço K devido a erros associados à amplitude dos ecos gerados com gradiente positivo e negativo. Este artefacto manifesta-se no eixo da codificação de frequência.

A segunda sequência mais utilizada em DWI é a TSE, que utiliza impulsos de 180°, preenchendo cada uma uma linha do espaço K, de forma semelhante aos gradientes utilizados na EPI. Nesta sequência a aquisição de dados é efectuada utilizando vários tempos de repetição e impulsos de RF. A aquisição é efectuada em multi-shot, de modo a minimizar as distorções geométricas que resultam da dispersão de fase devida à heterogeneidade do B_0 . Os métodos de preenchimento do espaço K são segmentados de modo a minimizar artefactos associados a variações de fase. Este tipo de sequência é menos sensível a artefactos de susceptibilidade magnética e desvio químico, sofrendo contudo de problemas relacionados com o esbatimento (*blurring*) da imagem, maior deposição de radiofrequência e menor RSR [33,34,42]. A figura 8 demonstra a estrutura de duas sequências de aquisição de imagem rápida, nomeadamente as sequências EPI e TSE utilizadas em DWI.

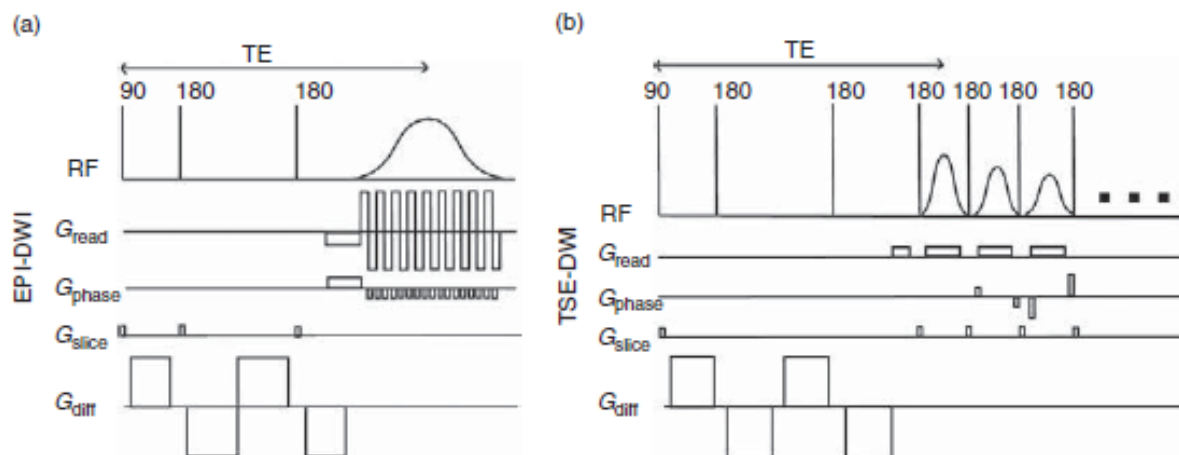


Figura 8- Diagrama da sequência de DWI em single-shot (SS). (a) Imagem Ecoplanar (EPI); b- sequência turbo spin eco (TSE) com a aplicação dos impulsos de difusão antes e após os impulsos de 180° [42].

Existem outros tipos de sequências que podem ser utilizadas em DWI. Estas sequências utilizam métodos híbridos aplicando gradientes e impulsos spin-eco (ex: sequência GRASE - *Gradient And Spin Echo*) na leitura de sinal para acelerar o preenchimento do espaço K [33,34,42].

Nesta investigação a sequência de DWI utilizada teve como base a imagem ecoplanar em *single-shot spin-eco* (EPI-SS-SE), representada na figura 8 (a). Nesta sequência, o gradiente de leitura inverte a polaridade muito rapidamente para preencher o espaço K (≈ 100 ms), sendo praticamente insensível a movimentos involuntários. Esta sequência de DWI EPI-SS-SE apresenta como principais limitações ser suscetível a heterogeneidades do campo magnético, apresentar reduzida relação RSR e baixa resolução espacial. No entanto a utilização de técnicas de aquisição com IP permitem minimizar os artefactos na imagem e por outro lado, a utilização de matrizes reduzidas, tempos de eco (TE) curtos, espessura de corte superiores, bandas de frequência optimizadas e técnicas de supressão de gordura, contribuem para o aumento da RSR e qualidade de imagem [33,34,42].

3 – Imagem ponderada em difusão nos tecidos biológicos

A difusão molecular da água no corpo humano, acontece em diferentes compartimentos que apresentam microambientes próprios. A DWI é uma técnica que apresenta sensibilidade à difusibilidade molecular, podendo diagnosticar alterações patológicas nos tecidos, através da detecção de variações mínimas à difusão. A técnica é utilizada para avaliar áreas de restrição ao movimento das moléculas de água, isto é, áreas que apresentam alterações à difusão, o que permite, obter informações sobre estrutura, densidade, organização celular e microcirculação, refletindo as propriedades microestruturais dos tecidos biológicos [34].

3.1 Factores biológicos

Nos tecidos biológicos a difusão da água não é livre no espaço intracelular, extracelular e vascular, estando condicionada pela viscosidade do meio, tortuosidade, interação com macromoléculas, interação com superfícies polarizadas, celularidade e existência de barreiras (organelos celulares, macromoléculas, membranas celulares, proteínas) [33,34].

A maior ou menor restrição vai depender do número e dimensão dos obstáculos presentes, ou seja, do tipo de células que compõem os tecidos, os quais condicionam o coeficiente de difusão próprio da água. O resultado da interação com as estruturas existentes nos espaços intracelular e extracelular reduz a distância média percorrida pelas moléculas de água num determinado tempo e por conseguinte a atenuação de sinal correspondente [33,34].

Na presença de alterações patológicas (aumento do número de células, edema intracelular, abscesso) o volume e/ou as propriedades físicas normais do espaço intracelular e extracelular, encontram-se modificados devido à alteração da arquitetura do tecidos (figura 9) [34]. Estas alterações são acompanhadas por modificações no volume das células e estão associadas a um processo de desregulação da proliferação celular, o que altera a celularidade, tortuosidade e arquitetura dos tecidos e condiciona a difusibilidade [46–49].

Alterações patológicas que apresentam elevada celularidade estão normalmente associadas a processos de divisão celular rápidos e crescimento rápido do tumor. Este aumento de celularidade traduz-se num tecido mais compacto e maior restrição à difusão do que o tecido de origem [47]. Acresce que um aumento de celularidade é normalmente acompanhado por um aumento de tortuosidade, o que condiciona também a difusibilidade molecular, dado que as moléculas de água têm que percorrer distâncias maiores à volta das estruturas celulares [50].

Por outro lado, alterações patológicas que apresentam baixa celularidade, estão associadas a processos de divisão celular mais lentos, apresentando-se essas estruturas menos compactas e consequentemente com difusibilidade aumentada quando comparada com alterações que apresentam elevada celularidade, por aumento do espaço extracelular e possibilidade de movimento da água no espaço intra- e extracelular [51].

Na figura 9 apresenta-se dois tipos de tecido com diferente celularidade e representação da difusão molecular.

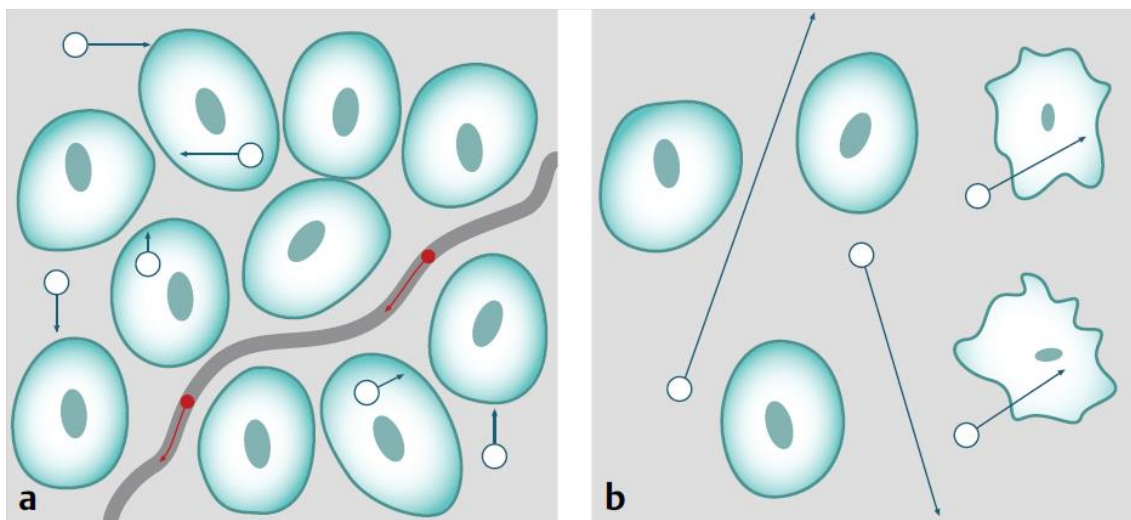


Figura 9- Representação da difusão das moléculas: (a) Restrição à difusão devido à existência de um tecido com celularidade aumentada reduzindo o espaço extracelular e integridade das membranas celulares que atuam como uma barreira; (b) tecido de baixa celularidade com aumento do espaço extracelular, permitindo maior difusibilidade entre o espaço intracelular e extracelular [15] .

Na literatura, estudos de investigação desenvolvidos com o modelo de DTI, evidenciam que os tumores prostáticos crescem de forma desorganizada, o que significa que não apresentam microestrutura ordenada e uma difusão maior em algumas direções e menor noutras, ou seja, não apresentam características anisotrópicas [9,52].

3.2 Avaliação da imagem ponderada em difusão

A DWI possibilita a realização de uma dupla análise, permitindo uma interpretação qualitativa das imagens de difusão que é efectuada através da análise visual do sinal das imagens de difusão e uma avaliação quantitativa do grau de restrição. A quantificação do valor de restrição, permite a caracterização da lesão. Na interpretação dos exames de DWI a informação qualitativa e quantitativa deve ser conjugada e correlacionada com o restante protocolo de RM, de modo a excluir alterações que mimetizam patologias e/ou outros erros de análise [15,33,34].

3.2.1 Visão qualitativa

Nas imagens de difusão as diferentes patologias apresentam IS variável. Através da utilização de diferentes valores de b , a atenuação de sinal é variável entre o tecido normal e patológico, sendo essa diferença que irá permitir a diferenciação entre ambos. Nas imagens de difusão as patologias que apresentam restrição aumentada traduzem-se por uma IS elevada em relação aos tecidos circundantes. As características de celularidade, tortuosidade, espaço extracelular e integridade das membranas celulares influenciam o grau de restrição e por sua vez a IS. De forma genérica, com o aumento dos valores de b , existe uma diferença no decaimento de sinal dos prótons que percorrem maiores distâncias de difusão em comparação com os prótons que percorrem distâncias de difusão mais reduzidas. Tecidos tumorais que apresentam difusibilidade molecular diminuída, ou seja, em que a distância do deslocamento molecular da água é reduzida demonstram uma menor perda de IS em valores de b mais elevados [36].

Na figura 10 é apresentado uma figura que retrata o decaimento de sinal em diferentes tipos de tecido.

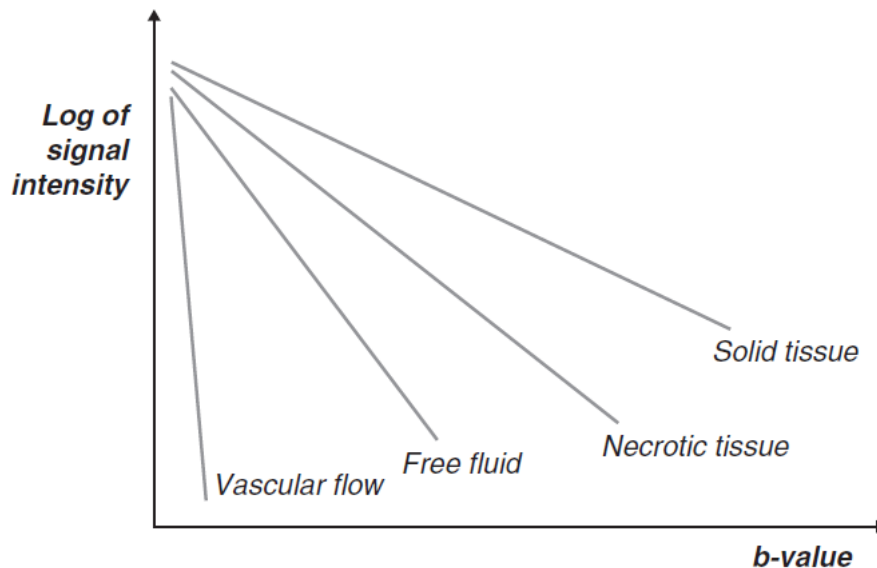


Figura 10- Diagrama genérico do decaimento do sinal em diferentes tipos de tecido à medida que aumenta o valor de b [36].

Em estruturas vasculares observa-se uma diminuição rápida de IS, enquanto que tecidos celulares sólidos e compactos demonstram uma menor perda de sinal em valores de b mais elevados, quando comparados com tecidos constituídos por fluidos ou necrose [36].

Na prática verifica-se que à medida que aumentam os valores de b, estruturas complexas (celularidade aumentada) apresentam preservação de sinal (hipersinal), indicando restrição à difusão, situação esta compatível com baixa atenuação de sinal, quando comparada com estruturas menos complexas ou simples. Contrariamente, estruturas que apresentam baixa celularidade apresentam elevada atenuação de sinal à medida que aumentam os valores de b, o que pode comprometer a deteção dos tumores nas imagens adquiridas com valores de b elevados. Por esta razão nos estudos de DWI, devem ser sempre efectuadas aquisições com um valor de b baixo e um valor de b elevado, adequado ao órgão em estudo, de modo a visualizar a presença de lesões [36].

Na figura 11 apresentam-se imagens de difusão da próstata, adquiridas com diferentes valores de b, que demonstram a preservação de IS da lesão em valores de b elevados. Por oposição, há medida que aumenta o valor de b, o sinal do tecido prostático normal é suprimido, realçando a visualização da lesão.

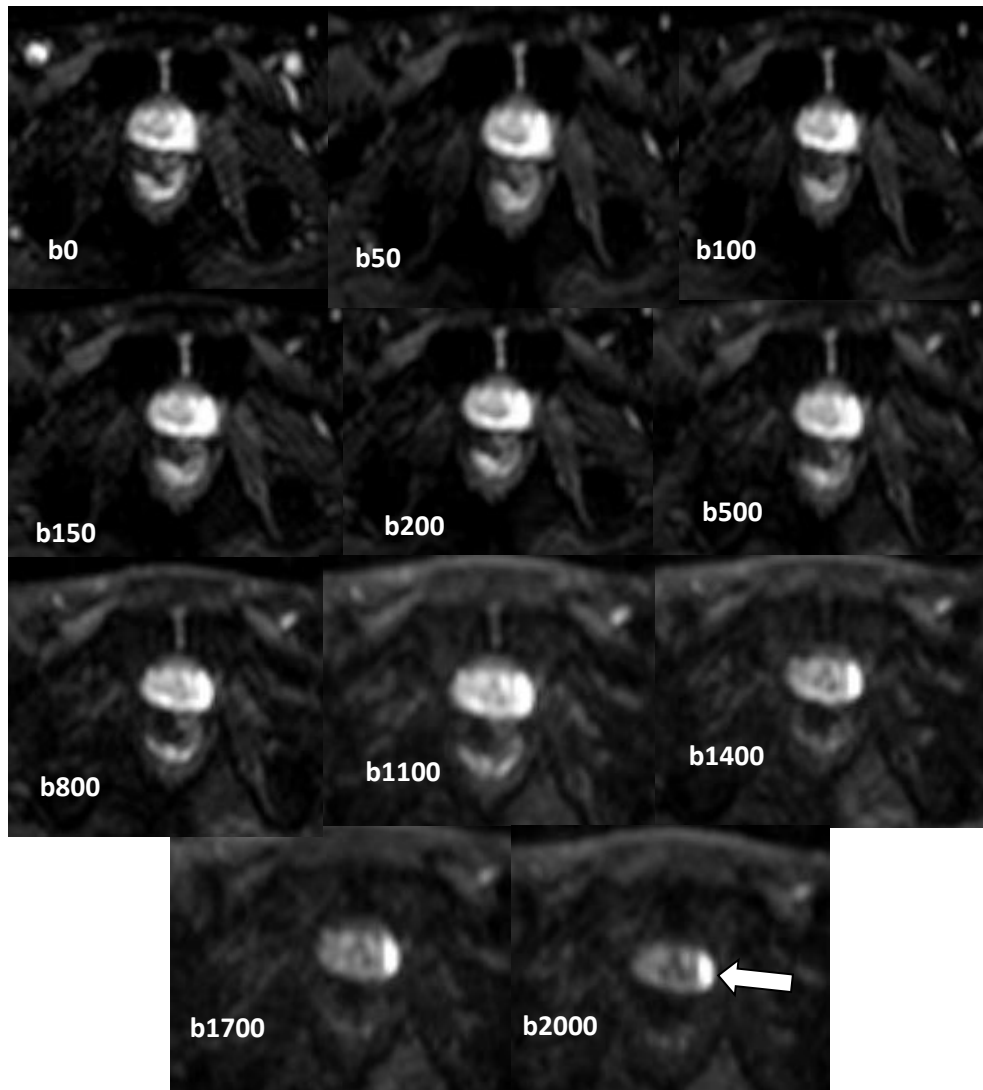


Figura 11- Imagens de difusão adquiridas em diferentes valores de b evidenciam a zona de lesão (evidenciada pela seta) que preserva hipersinal nos valores de b mais elevados. O resultado histológico indicou um CaP com classificação GS 3+4.

Nas imagens de difusão a IS é influenciada pelo valor de b, sendo que à medida que aumenta o factor de sensibilização à difusão (aumento do valor de b), a IS tende a diminuir. Este incremento do valor de b permite aumentar o

contraste entre o tecido normal e maligno, facilitando a diferenciação entre ambos os tecidos.

No entanto a um aumento dos valores de b está associada uma diminuição da RSR na imagem. A RSR quando demasiado baixa não permite a correcta identificação das lesões e influencia também a quantificação da restrição. A aplicação da DWI no estudo de diferentes órgãos está dependente de adequabilidade dos valores de b ao órgão em estudo, já que a detecção e caracterização das lesões estará dependente dos valores de b utilizados, das características do equipamento de RM utilizado, factores técnicos (sequência, parâmetros de aquisição) e factores intrínsecos ao doente e patologia em estudo (no caso da próstata - GS, localização) [36].

3.2.2 Visão quantitativa

Uma das grandes vantagens da DWI é a sua capacidade de poder quantificar o grau de restrição através do cálculo de diferentes métricas logarítmicas de difusão.

O modelo mais comumente utilizado para avaliar o grau de restrição à difusão utiliza uma análise monoexponencial no decaimento do sinal para estimar o valor de ADC.

O mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC) é um mapa paramétrico que resulta do "somatório" de imagens de difusão adquiridas com dois ou mais valores de b , mas em que os restantes parâmetros são idênticos, obtendo-se informação "pura" sobre a difusibilidade molecular.

Através do ADC médio ou mediano de uma região de interesse (*region of interest* - ROI) pode ser avaliada e caracterizada uma determinada lesão. A métrica ADC é normalmente apresentada nas unidades de $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Uma das grandes vantagens do ADC é a sua potencial capacidade de servir de biomarcador, estando na área de oncologia a ser investigado cada vez mais com esse propósito, quer no prognóstico quer na avaliação da resposta ao tratamento [36].

Para efectuar uma avaliação quantitativa do ADC é necessário demarcar regiões de interesse nas imagens de difusão e/ou no mapa ADC. A demarcação das

regiões de interesse é realizada através do contorno das lesões, considerando uma margem limite, de modo a não incluir tecidos adjacentes e minimizar efeitos de volume parcial. O contorno das lesões directamente no mapa de ADC é por vezes difícil de demarcar, sendo normalmente desenhada a ROI na imagem de difusão de um valor de b, e depois copiada para o mapa de ADC.

Na figura 12 exemplifica-se a demarcação da ROI numa lesão prostática em b 2000 s/mm² e respectivo mapa ADC.

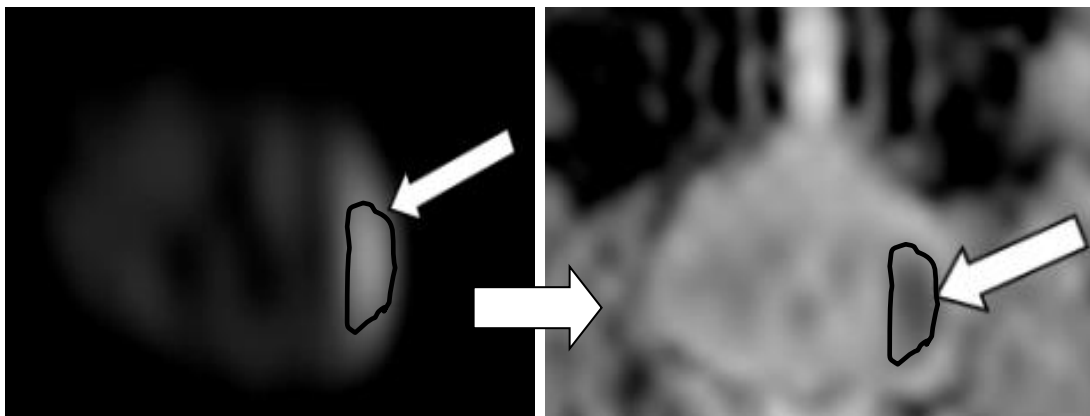


Figura 12- Exemplo de definição de um ROI numa lesão numa imagem de DWI em b2000s/mm² e posteriormente copiada para o mapa de ADC.

Dado que, nas imagens de difusão adquiridas com valores de b elevados o tecido circundante é melhor suprimido, do que num valor de b mais baixo, preferencialmente as regiões de interesse devem ser desenhadas nas imagens de difusão adquiridas com valores de b elevados.

No entanto, é possível demarcar as regiões de interesse nas imagens morfológicas T1w e T2w. Para o efeito, é necessário realizar o co-registo das imagens de difusão e imagens morfológicas [36].

Em termos estatísticos, o valor de ADC é representado por um valor descritivo que inclui o valor médio, mínimo e máximo e respectivos desvios-padrão na região avaliada. Dado que a maioria das lesões prostáticas são heterogéneas, a utilização de um valor de ADC mínimo poderá ser uma mais-valia, na diferenciação entre tecido maligno e tecido normal [53].

O cálculo do ADC é normalmente efectuado directamente pelo *software* instalado nas estações de trabalho do equipamento de RM, o que possibilita a

selecção dos valores de b a incluir na estimativa do ADC. Caso esta opção de *software* não esteja disponível nas estações de trabalho a estimativa do ADC é efectuada a partir da avaliação da IS nas imagens de difusão em diferentes valores de b , sendo o valor de ADC estimado a partir da equação 6, ou através da transformação logarítmica da atenuação de sinal e do ajuste linear que descreve a dependência de $\log S_{(b)}$ no valor de b , em função do número de valores de b escolhidos para estimar o ADC.

Os valores de ADC variam em função do tipo de tecido, dos parâmetros técnicos do protocolo de difusão, metodologia utilizada na demarcação das regiões de interesse e valores de b , o que torna a reprodutibilidade do ADC limitada. Quando na estimativa do ADC são incluídos valores de b elevados, os valores de ADC tendem a diminuir [36].

Os valores de ADC não indicam necessariamente a presença/ ausência de patologia maligna, mas informam acerca da celularidade tecidular, já que podem existir patologias benignas que apresentam valores de ADC semelhantes à patologia maligna [35,36].

3.2.3 Interpretação entre imagem de difusão e mapa ADC

As imagens de DWI devem ser sempre avaliadas em conjunto com o mapa ADC. O contraste entre ambas as imagens apresenta uma relação inversa, devido à diminuição de atenuação de IS entre estruturas mais compactas e tecido normal.

Existem situações em que são identificáveis nas imagens de difusão regiões que apresentam elevada IS, mimetizando restrição que não é identificável no mapa de ADC. Este facto limita a análise baseada apenas nas imagens de DWI, e corresponde a um artefacto designado de "*T2 shine-through effect*". Este efeito ocorre porque a IS medida na imagem do valor de b depende não só da difusibilidade das moléculas da água mas também de outros factores intrínsecos do próprio tecido, tal como o tempo de relaxação T2. Como resultado, um tecido pode evidenciar hipersinal nas imagens de difusão, não pela restrição das moléculas de água, mas por apresentar um longo tempo de relaxação T2. Este mecanismo é complexo e está associado à presença de macromoléculas que alteram a difusibilidade e a relaxação dos tecidos. A

escolha dos valores de b a serem utilizados nas sequências de difusão afectam este fenómeno, sendo que em valores de b mais elevados, este efeito é reduzido devido à necessidade de utilizar um tempo de eco mais longo para obter maior ponderação em difusão [36]. Por esta razão, o hipersinal observado nas imagens de difusão deve ser sempre confirmado pela presença de hiposinal no mapa de ADC permitindo excluir a presença deste artefacto.

A análise das imagens, deve basear-se sempre, na combinação entre o padrão de sinal nas imagens de difusão adquiridas em valores de b elevados e mapa ADC.

No quadro 1 apresenta-se um resumo da variação do padrão de sinal nas imagens de difusão adquiridas em valores de b elevados, mapa ADC e o princípio de interpretação.

Quadro1: Quadro resumo da variação do padrão de sinal nas imagens de difusão, mapa ADC e respectiva interpretação diagnóstica [36].

IS na DWI (valor de b elevado)	Mapa ADC	Interpretação
Hipersinal	Hiposinal	Tecido celular, tumor
Hiposinal	Hipersinal	Tecido necrótico ou cístico
Hipersinal	Hipersinal	T2 <i>shine-through effect</i>
Hiposinal	Hiposinal	Artefacto, gordura

4– Aplicação da RM ao estudo da próstata

Neste capítulo são apresentadas as principais considerações técnicas sobre a aplicação da RM no estudo prostático, sequências e protocolo utilizado. Serão também abordados aspectos da anatomia normal e patológica da próstata por RM, avaliação semiótica do CaP em diferentes sequências e abordadas as principais indicações clínicas para a realização da mesma.

4.1 Imagem por RM – considerações técnicas e clínicas

Actualmente um protocolo de RM convencional para estudo da próstata, inclui para além das sequências convencionais (T1w e T2w) que fornecem informação morfológica, uma ou mais sequências avançadas como a DWI, a DCE e a MRSI, as quais permitem obter informação funcional. Este conceito que incluiu a combinação de informação morfológica e funcional é designada de ressonância magnética multiparamétrica (RMMP) [32].

A RMMP aplicada ao estudo prostático tem estado em intensa investigação, devido à constante evolução tecnológica que se tem verificado na área da RM, o que tem desencadeado constantes *updates* a nível técnico e implementação da técnica no ambiente clínico.

Diferentes estudos avaliaram o papel da RM no estudo prostático, os parâmetros técnicos mais adequados a serem utilizados considerando o enquadramento clínico, nomeadamente na detecção, estadiamento, caracterização, *follow-up*, na decisão e monitorização da terapêutica [3,4,9,10,16,22,24,26,27,30–32,52,54–102].

Segundo as orientações actuais um protocolo de RM dirigido ao estudo prostático deve incluir, obrigatoriamente, uma sequência T2w de alta resolução e pelo menos duas técnicas funcionais incluindo a DWI e DCE, com a possibilidade também de integração da MRSI [4,5,55].

Aspectos relativos à intensidade de campo magnético, o tipo de antena a utilizar e parâmetros associados às sequências, afectam a performance da RMMP no estudo prostático.

Embora o exame de RM prostática possa ser efectuado em equipamentos de 1,5T e 3T a vantagem fundamental de utilizar um equipamento de um campo magnético de 3T em relação a um de 1,5T, reside no aumento da RSR, que teoricamente deveria aumentar linearmente com a intensidade do campo magnético estático. Apesar de o aumento na RSR não ser linear com o aumento da intensidade de campo magnético, existe aumento de IS, a qual pode ser utilizada para aumentar a resolução espacial (RE), resolução temporal ou ambas. Por outro lado, em equipamentos de 3T artefactos de suscetibilidade magnética e heterogeneidade de sinal são mais pronunciados do que em equipamentos de campo magnético mais baixo. No entanto, as sequências utilizadas podem fazer variar a preponderância desses mesmos artefactos, embora à custa do aumento do tempo de aquisição e/ou diminuição da RSR na imagem [5,42].

Segundo o estado da arte em RM 3T, as limitações/desvantagens destes equipamentos são claramente superáveis e ultrapassáveis. Há inúmeros factores que afectam a qualidade de imagem para além do campo magnético. Equipamentos de campo magnético de 1,5T e 3T permitem obter exames de diagnóstico adequados e confiáveis, quando os parâmetros de aquisição são optimizados e a tecnologia apropriada se encontra disponível no equipamento e é correctamente utilizada. Contudo, recomenda-se a utilização de equipamentos de 3T para se obter melhor performance na detecção das lesões. Equipamentos de RM de 1,5T podem ser considerados, quando o doente possui um implante que compromete a qualidade de imagem (exemplo: prótese metálica de ambas as ancas) [5,42].

A utilização de uma antena endorectal (*endorectal coil* - ERC) e/ou antenas de superfície tem sido alvo de investigação, dado que as opções técnicas na sua utilização, condicionam a qualidade da imagem em DWI.

A utilização de uma ERC permite a obtenção de imagens de maior qualidade, contudo tem como desvantagem o desconforto para o doente [5,42]. Quando combinada com antenas de superfície, a utilização de ERC aumenta a RSR na próstata independentemente do campo magnético considerado, aumentando a

sensibilidade na detecção do CaP [103]. Esta possibilidade de combinação de antenas, pode ser útil no aumento da resolução espacial no estadiamento do CaP e aumento da RSR nas sequências de DWI e DCE, em que é necessária uma elevada resolução temporal.

A utilização de ERC é vantajosa em doentes obesos, onde a RSR da próstata pode ficar comprometida, se se utilizarem apenas antenas pélvicas de superfície. No entanto, a utilização de antenas ERC aumentam o custo e o tempo do exame, alteram a forma "normal" da próstata e induzem artefactos de susceptibilidade. Acresce a esta situação, o facto de a sua utilização ser desconfortável para o doente e aumentar a relutância em submeter-se a uma RM prostática. Em equipamentos de campo magnético 1.5T, especialmente nos equipamentos mais antigos, o uso de uma ERC é considerada premissa indispensável para obter imagens de qualidade diagnóstica necessárias para o estadiamento do CaP [5,42].

Se for utilizado ar para insuflar o balão da ERC, pode ocorrer heterogeneidade do campo magnético resultando em distorção nas imagens de DWI, especialmente se forem utilizados equipamentos de 3T. A presença e extensão de artefactos interferem com a interpretação da RM, mas podem ser diminuídos com um posicionamento correcto da ERC e distensão do balão com líquidos (por exemplo, perfluorocarbono líquido ou suspensão de bário) que não resultam em artefactos de susceptibilidade magnética. Quando o líquido é utilizado para distensão do balão, o ar deve ser cuidadosamente removido do balão da ERC antes da colocação. Têm sido desenvolvidas ERC que não necessitam de insuflação e diminuem a distorção da glândula prostática [5,42].

Em equipamentos de 3T a não utilização de ERC, permite obter qualidade de imagem comparável com a obtida em equipamentos de 1.5 T com a utilização de ERC, embora a comparação directa entre estas duas possibilidades para a detecção e / ou estadiamento seja controversa na literatura [104–106].

Existem muitos factores técnicos para além do tipo de antena no exame de RM prostático que influenciam a RSR. Nos equipamentos de 1.5T mais recentes, que utilizam um número relativamente elevado de canais de radiofrequência (por exemplo, 16 ou mais), é possível alcançar uma RSR adequada sem a utilização de ERC [5,42].

Um aspecto fundamental para a realização da RM diz respeito à presença de hemorragia na próstata em doentes que previamente ao exame de RM realizaram uma biópsia. A presença de sangue causa artefactos o que limita a localização e estadiamento da lesão. Para evitar este artefacto o intervalo de tempo recomendado entre o procedimento de biópsia e a realização da RM deverá ser entre 4 a 9 semanas. [52,107].

Outro aspecto importante, diz respeito à preparação prévia do doente para exame de RM prostática. Embora não haja consenso nas orientações sobre as medidas a tomar, é sugerido que a utilização de um fármaco antiespasmódico pode ser benéfica em alguns doentes. No entanto, em muitos outros, não é necessária a sua utilização. O custo incremental e o potencial de reacções adversas que advém da utilização destes fármacos devem ser considerados.

Também a utilização de enemas de limpeza nas horas prévias ao exame é referido como sendo uma medida vantajosa para a sua realização. A utilização de um enema de limpeza minimiza artefactos de distorção provocados pela presença de ar/fezes, o que pode inviabilizar a análise das imagens de DWI. Contudo esta medida pode promover o peristaltismo, resultando em artefatos de movimento [5].

Uma publicação recente (2015) do ACR indica os parâmetros técnicos mínimos na aquisição de imagens e avaliação da próstata por RM (*Prostate Imaging and Reporting an Data System Version 2 - PI-RADS v2*) [5,108]. Esta nova publicação teve por base uma anterior publicação (*Prostate Imaging and Reporting an Data System Version 1 - PI-RADS v1*) [4].

Os protocolos de RMMP podem variar em função da indicação clínica (detecção, estadiamento, follow-up, resposta terapêutica), no entanto existem sequências e parâmetros que são referidos como essenciais num exame de RM prostática [4,5,10,57,91,108]. As principais ponderações, sequências e parâmetros técnicos recomendados são:

- Imagens ponderadas em T2w: Planos axial, sagital e coronal; utilizadas sequências de aquisição rápidas (exemplo: TSE); sem e com saturação de gordura; FOV de 12-20 cm englobando toda a próstata e vesículas seminais; pixel $\leq 0.7\text{mm}$ (eixo da fase) e 0.4mm (eixo da frequência); espessura de corte de 3mm e um intervalo de corte (GAP) de 0mm;

- Imagens ponderadas em T1w: plano axial; com ou sem saturação de gordura; sequências spin-eco ou gradiente-eco; FOV 12-20 cm, podendo ser superior para maior varrimento anatómico;
- DWI: Plano axial; sequências EPI com saturação de gordura; espessura de corte idêntica ao T2w; TE <90ms; TR > 3000ms; FOV de 12-20 cm (idêntico ao T2w); pixel de $\leq 2.5\text{mm}$ (eixo de fase e frequência); utilização de pelo menos dois valores de b; valor de b mínimo entre 50-100 s/mm^2 ; valor de b máximo entre 800-1000 s/mm^2 . A utilização de mais valores de b entre 100-1000 s/mm^2 pode permitir cálculos de ADC com maior exactidão. Valores de b adicionais entre 0-500 s/mm^2 fornecem informação sobre perfusão. Se a RSR o permitir adquirir imagens com valores de b entre 1400-2000 s/mm^2 ; mapas ADC criados com valores de b mínimo $\geq 50 \text{ s/mm}^2$ e valores de b máximo $\geq 800 \text{ s/mm}^2$;
- DCE: Plano axial; utilização de técnicas de supressão; sequências T1w-GRE 2D ou 3D (preferencial); espessura de corte idêntica ao T2w; TR/TE <100ms/<5ms; resolução temporal de $\leq 10\text{s}$ (<7s é preferível); pixel de $\leq 2.5\text{mm}$ (eixo de fase e frequência); FOV idêntico ao T2w; dose de contraste de 0.1mmol/kg; fluxo de injeção 2-3 cm^3/sec ; análise farmacodinâmica não necessária;

Em função da situação clínica do doente as sequências a utilizar podem ser distintas. O quadro seguinte demonstra quais as sequências a utilizar tendo em conta as orientações mais recentes [5,54,108]:

Quadro 2: Sequências a utilizar em função da clínica do doente

Clínica	T2w	DWI (valor de b elevado)	DCE
Diagnóstico/Deteção	Sim	Sim	-
Caracterização	Sim	Sim	Sim
Localização/Estadiamento	Sim	Sim	-
Vigilância do doente (<i>follow-up</i>)	Sim	Sim	-
Avaliação de recidiva	Sim	Sim	Sim

Deste quadro pode constatar-se que a aquisição de imagens dinâmicas (DCE) apresentam apenas papel relevante na caracterização e na avaliação de recidiva, permitindo avaliar alterações ao nível da vascularização (aumento do aporte sanguíneo, e neovascularização) [4,26,57,100]. A avaliação dessas alterações, baseiam-se na análise fármaco-cinética do padrão de captação de contraste *versus* o tempo, sugerindo o tipo de curva e o tipo de tecido (figura 13):

Curva Tipo 1: captação progressiva (tecido normal)

Curva Tipo 2: captação rápida e plateau (HBP ou prostatite)

Curva Tipo 3: captação rápida e *wash out* rápido (CaP)

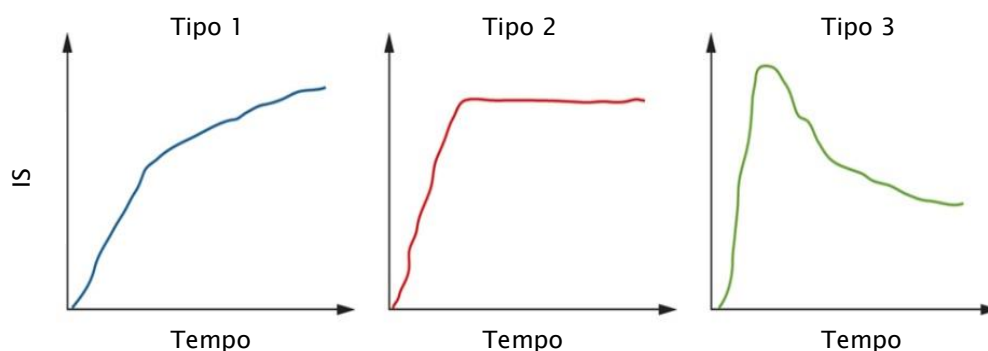


Figura 13- Três tipos de curva de captação representando o tipo de vascularização numa região de interesse [102].

Apesar de existirem estudos que sugerem que a DWI pode ajudar no estadiamento, na avaliação de patologia extracapsular, este benefício é relativamente baixo, quando comparado com o seu papel na detecção tumoral [109–111]. No entanto diferentes estudos sugerem que a avaliação qualitativa e quantitativa das imagens DWI quando adicionada à informação proveniente das imagens T2w, permite incrementar a exactidão diagnóstica na patologia extracapsular [108,110,112–114]. Neste caso, a ponderação T2w, apresenta relevância decisiva, permitindo diferenciar entre estadio tumoral (*T-stage*),

nomeadamente entre lesão confinada ao órgão (T1-T2) *versus* lesão com extensão extraprostática (T3 ou T4).

A MRSI não está incluída no PI-RADS v2, sendo que na orientação anterior (PI-RADS v1) também já era referida como opcional. No entanto, a sua utilização pode fornecer informação na detecção do tumor, caracterização do mesmo (grau de agressividade), avaliação de recidiva e resposta terapêutica. Porém, não fornece informação para o estadiamento devido à sua baixa resolução espacial. Questões relacionadas com a complexidade no pós-processamento e tempo de execução limitam o potencial desta sequência [4,5,91,108]. A MRSI avalia os níveis metabólicos na zona da próstata em estudo. Os níveis da concentração de colina e creatina aumentam no CaP em função do grau e volume tumoral. A análise quantitativa é feita através de ratio colina (Cho) + creatina (Cre)/citrato (Cit), sendo que o citrato representa um marcador de tecido benigno. Uma redução significativa do Cit, elevação da Cho e aumento dos ratios Cho/Cit e Cho + Cre/Cit, têm sido medidos em adenocarcinomas em comparação com HBP e tecido normal, sendo que o ratio Cho/Cit pode ser usado como indicador do grau de malignidade, especialmente na zona periférica (figura 14). Trata-se de uma sequência tecnicamente desafiadora e de longa duração, que normalmente não é incluída no protocolo de RMMP [4,26,57,100].

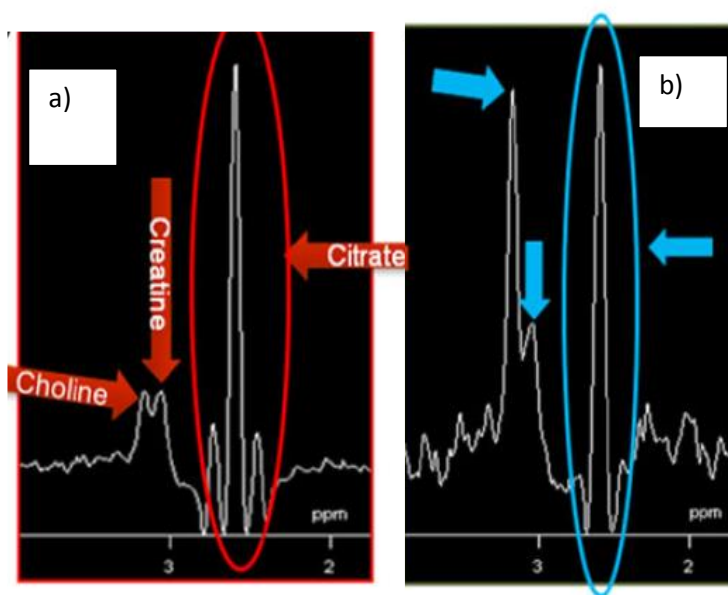


Figura 14- Representação dos picos dos metabolitos em função da presença de tecido normal (a) ou tumoral (b) [4].

A capacidade e performance diagnóstica da RMMP nos diferentes estudos é variável em função da situação clínica do doente (detecção, estadiamento), do equipamento utilizado (campo e antena), tipo de lesão (número, agressividade e tamanho), características técnicas das sequências utilizadas e um ponto muito importante, a forma de confirmação da histologia da lesão (BGE standard, biópsia guiada ou com apoio da RM ou prostatectomia).

Estudos de metaanálise relatam que a RMMP apresenta na detecção de lesões variável exactidão, sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e VPP, nomeadamente entre 44-87%, 58-96%, 23-87%, 63-98% e 34-93%, respectivamente [57,111]. O elevado VPN, deste indicador de desempenho diagnóstico, permite utilizar a RMMP como forma de despiste de doença significativa. A DWI é a sequência mais promissora na avaliação do grau de agressividade [52,56,82,96,111,115]. A optimização do protocolo de RMMP é mandatória, para melhorar a performance da RMMP em qualquer das situações clínicas.

4.2 Interpretação da imagem de RM da próstata normal e patológica

Em termos imagiológicos, o tecido prostático apresenta sinal variável em função da sequência, zona específica, da presença/ ausência de lesões e alterações decorrentes a terapêuticas [10,16].

Como foi referido anteriormente, a anatomia zonal da próstata está dividida em 4 regiões: a zona periférica (ZP), zona central (ZC), zona de transição (ZT) e o estroma fibromuscular (figura 15). A ZC em conjunto com a ZT, formam a denominada glândula central (GC).

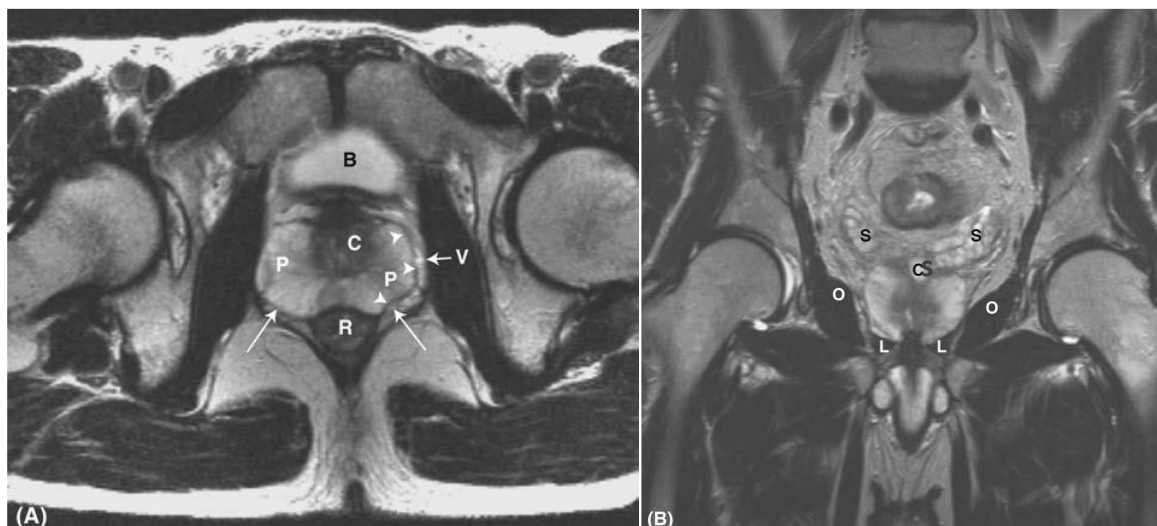


Figura 15- Anatomia normal da próstata por RM. (A) T2 axial; (B) T2 coronal. B- bexiga; C - glândula central; P- zona periférica; R- recto; seta sem cauda- pseudocápsula; seta longa- localização do complexo neurovascular; V- plexo periprostático; S- vesículas seminais; L- músculo elevador do ânus; O- músculo obturador; CS- cisto [116].

A ZP constituída por inúmeros ductos e acinus prostáticos apresenta em T2w, em situações normais, hipersinal marcado. O estroma fibromuscular por ser composto por tecido muscular e fibroso, apresenta-se normalmente com hiposinal. A ZC e ZT, em situações normais apresentam sinal intermédio. A cápsula prostática em T2w evidencia hiposinal, destacando-se do plexo venoso periprostático, da gordura periretal e periprostática. O complexo neurovascular apresenta nesta ponderação hiposinal, traduzindo-se na imagem em forma de pequenos "pontos ou linhas" [16].

Em imagens ponderadas em T1w, a próstata apresenta IS idêntica em todas as zonas, o que limita a diferenciação entre as diferentes zonas prostáticas, permitindo apenas delinear a sua margem e identificar a gordura adjacente [16]. Esta ponderação permite despistar a presença de hemorragias na sequência de biópsia, assim como avaliar nódulos e metástases.

Cerca de 70% dos tumores tem origem na ZP e 30% na ZT [10]. Os CaP localizados na ZP em T2w apresentam normalmente uma intensidade de sinal baixa e uniforme e forma nodular, contrastando com o restante tecido da ZP que apresenta hipersinal. No entanto existem inúmeros falsos positivos devido a situações hemorrágicas, inflamatórias e por sequelas de tratamento

hormonal e radioterapia. Existem também CaP que mimetizam o sinal do tecido normal em T2w [4,10].

Nas imagens de T2w os CaP localizados na ZT são de difícil visualização devido sobretudo às semelhanças com condições de hiperplasia benigna do estroma, já que ambas podem apresentar baixa IS. Os CaP na ZT normalmente apresentam hiposinal moderado, forma variável, podendo apresentar uma margem espiculada, forma lenticular, inexistência de cápsula com hiposinal e invasão do esfíncter uretral e estroma fibromuscular [4]. Por outro lado a HBP pode apresentar sinais heterogéneos devido à presença de componentes glandulares e de estroma. Nódulos de HBP com componentes predominantemente de estroma apresentam baixo sinal nas sequências T2w. Por outro lado, nódulos com uma maior componente glandular apresentam margens bem definidas e cápsulas visíveis, características não são visíveis nos tumores da ZT [117].

Tanto os tumores na ZP como os da ZT, podem estender-se ultrapassando a cápsula, invadindo as vesículas seminais e tecidos adjacentes [4].

Tumores classificados com risco elevado (PSA >20 ng/mL ou GS 8-10 ou estadio >T2c) tendem a apresentar em T2w hiposinal mais marcado do que os de risco inferior, embora não seja um sinal específico [16].

Uma das grandes limitações, na literatura, diz respeito às diferentes formas de análise, interpretação e demonstração dos resultados da RM [4,5]. A uniformização na metodologia de análise e interpretação das imagens de RM, assim como na exposição dos resultados imagiológicos é fulcral, para que os estudos possam ser comparados. De modo a colmatar a diversificação de informação, foi criada uma *guideline* de uniformização. A nova versão do sistema PI-RADS v2 foi desenhada para promover a padronização e diminuir a variação na aquisição, interpretação e leitura dos exames de RMMP com o objectivo de aumentar a capacidade de detecção, localização, caracterização e estratificação de risco em doentes com suspeita de tumores na próstata. Os objectivos específicos do PI-RADS v2 são:

- Estabelecer parâmetros técnicos mínimos aceitáveis para a RMMP;
- Simplificar e padronizar a terminologia e os conteúdos dos relatórios de radiologia;
- Facilitar a utilização dos dados de RM na realização de biópsias dirigidas;
- Desenvolver categorias de avaliação de risco, o que permite seleccionar doentes para biópsias ou simplesmente para manutenção sob vigilância clínica;
- Melhorar a comunicação interdisciplinar entre clínicos;
- Educar os radiologistas para uma correcta elaboração de relatórios de RM prostática e reduzir a variabilidade na interpretação imagiológica.

Existem outros sistemas de uniformização, com estrutura semelhante e objectivo idêntico, no entanto o PI-RADS v2 parece ser o sistema de padronização que obtém maior consenso de utilização na comunidade radiológica e que apresenta maior exatidão na classificação dos CaP [111,118].

O modelo PIRADS v2 [5], de forma geral, sugere a análise da imagem baseada numa escala de *likert* de 5 pontos, que combina os dados provenientes das sequências T2w, DWI e DCE, estimando a probabilidade da presença de tumor clinicamente significativo.

As categorias de classificação dos relatórios de exame são as seguintes:

- PIRADS 1- Muito baixa (CaP clinicamente significativo muito pouco provável)
- PIRADS 2- Baixa (CaP clinicamente significativo pouco provável)
- PIRADS 3 - Intermédia (a presença de CaP clinicamente significativo é ambígua)
- PIRADS 4- Alta (CaP clinicamente significativo provavelmente presente)
- PIRADS 5- Muito alta (CaP clinicamente significativo altamente provável)

Neste modelo são considerados como CaP clinicamente significativo, os tumores classificados com GS ≥ 7 (incluindo GS 3+4, ou seja, com padrão secundário 4) e/ou volume $\geq 0,5\text{cm}^3$ e /ou patologia extraprostática.

A leitura e interpretação das imagens devem ser realizadas em função da localização do tumor, ZP ou ZT, devendo ser utilizadas as imagens de DWI e de

T2w. A análise é efectuada tendo em consideração a localização da lesão, forma, circunscrição, intensidade de sinal, tamanho e relação com os tecidos adjacentes.

Na análise das lesões na ZP, a sequência DWI ganha primazia no auxílio da interpretação da lesão e a sequência T2w assume um papel central na avaliação da presença de lesões na ZT.

A DCE tem um papel importante na definição do PI-RADS na avaliação da presença/ ausência de captação, devendo ser sempre interpretada tendo como referência as imagens de DWI e T2w [5,55,108].

O quadro seguinte explicita, a análise de imagem e a forma de classificação.

Análise da zona periférica (ZP)				Análise da zona transição (ZT)			
DWI	T2W	DCE	PI-RADS	T2W	DWI	DCE	PI-RADS
1	qualquer	qualquer	1	1	qualquer	qualquer	1
2	qualquer	qualquer	2	2	qualquer	qualquer	2
3	qualquer	-	3	3	≤4	qualquer	3
		+	4		5	qualquer	4
4	qualquer	qualquer	4	4	qualquer	qualquer	4
5	qualquer	qualquer	5	5	qualquer	qualquer	5

Quadro 3: Classificação PI-RADS v2 em função da zona prostática e ponderação [5,108].

Legenda "qualquer" indica qualquer classificação de 1 a 5; + capta contraste; - não capta contraste.

Este tipo de análise e interpretação está sujeita a erros, principalmente em CaP localizados na ZT, onde a análise é mais difícil, devido à semelhança que alguns nódulos benignos apresentam com o CaP [5].

Na figura 16 é demonstrado um exemplo da classificação PIRADS relativa à avaliação na zona periférica em DWI. Na figura 17, é ilustrado um exemplo da classificação PIRADS relativo à avaliação da ZT em T2w.


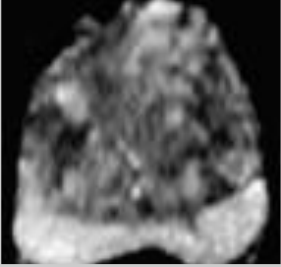
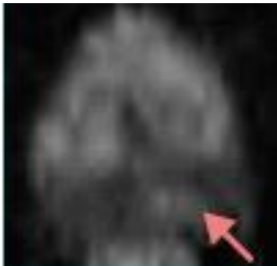
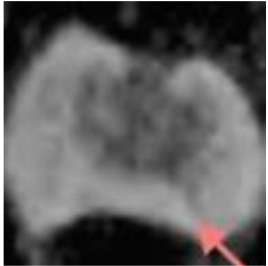

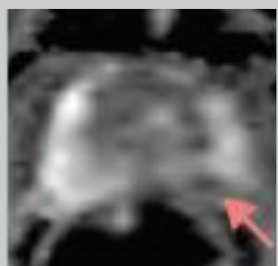
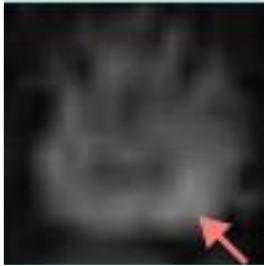
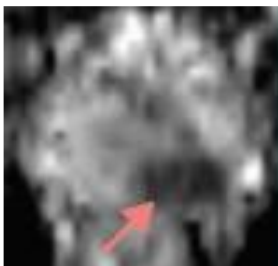
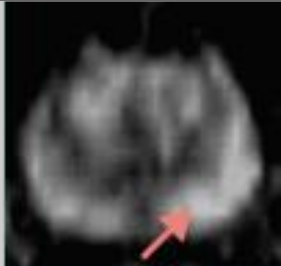
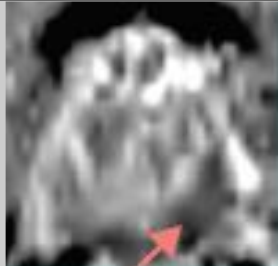
Score	Sinais	DWI	ADC
1	Sem sinais de lesão		
2	Hiposinal indiferenciado no mapa ADC		
3	Foco de hipersinal em DWI e hiposinal moderado no mapa ADC		
4	Foco marcado de hiposinal no mapa ADC e hipersinal em DWI		
5	Foco marcado de hiposinal no mapa ADC e hipersinal em DWI e extensão extraprostática		

Figura 16- Classificação PI-RADS v2 relativa à ZP em DWI. Adaptado de [15]

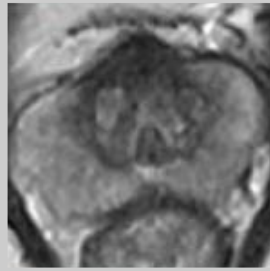
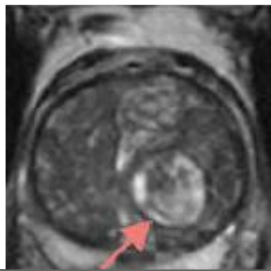
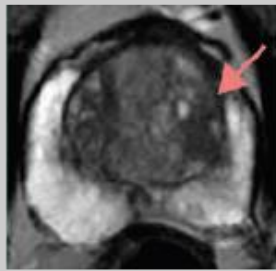
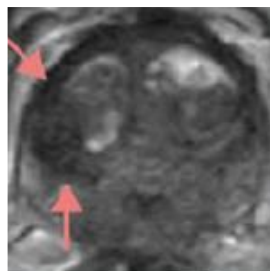
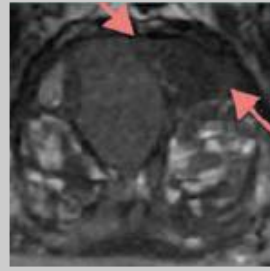
Score	Sinais	T2W
1	Sinal intermédio homogéneo	
2	Sinal heterogéneo circunscrito em forma de nódulo (HBP)	
3	Sinal heterogéneo e margens indefinidas. (características não enquadráveis com 2,4 ou 5)	
4	Lesão lenticular, não circunscrita e sinal homogéneo	
5	Lesão lenticular, não circunscrita, sinal homogéneo e extensão extracapsular	

Figura 17- Classificação PI-RADS v2 relativa à ZT em T2w. Adaptado de [15]

Na figura 18 apresenta-se um doente com CaP na ZP. Na análise histológica por prostatectomia, foi confirmada uma lesão classificada com GS 3+4.

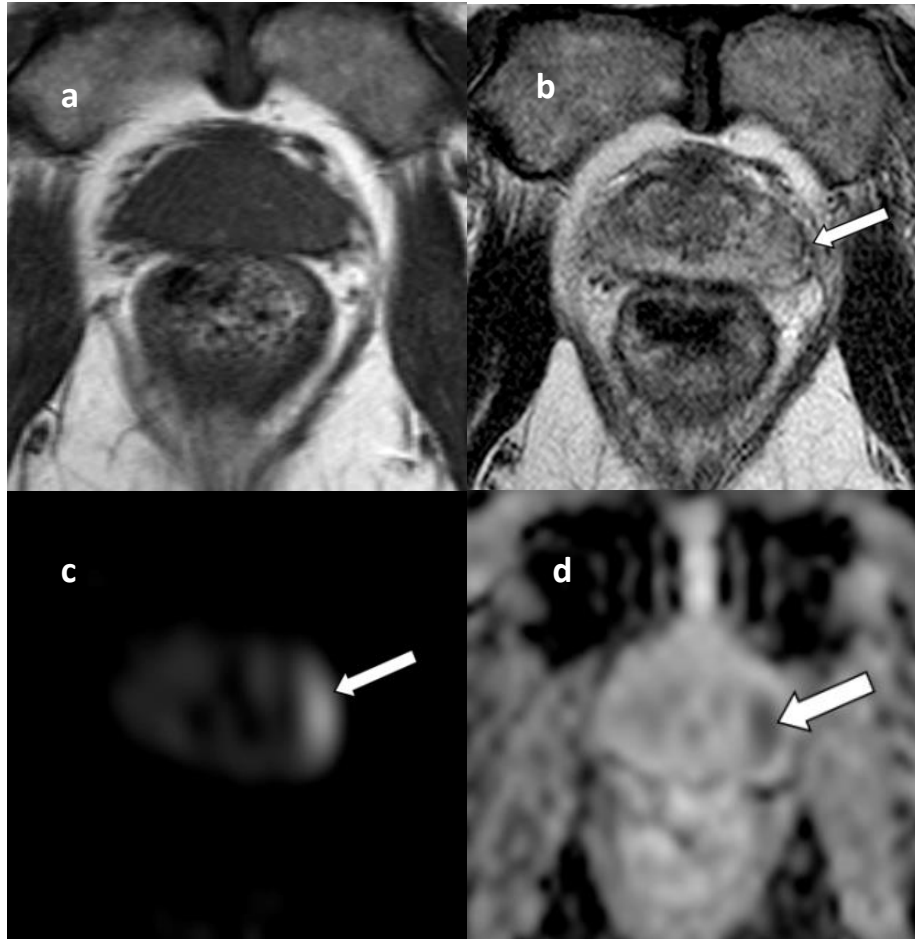


Figura 18- Doente de 63 anos com CaP na ZP esquerda. a) Em T1w próstata com sinal intermédio uniforme; b) T2w visualiza-se zona de hiposinal irregular na ZP esquerda compatível com uma possível lesão; c) DWI em b2000 s/mm² apresenta região com hipersinal indiciando restrição; d) Mapa ADC estimado com b50,2000 s/mm² indicando zona da lesão com hiposinal. Valor médio de ADC médio $0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Na figura 19 ilustra-se um exame de estadiamento, em doente com um CaP confirmado por biópsia classificado com GS 3+3, visualizando-se uma lesão na GC.

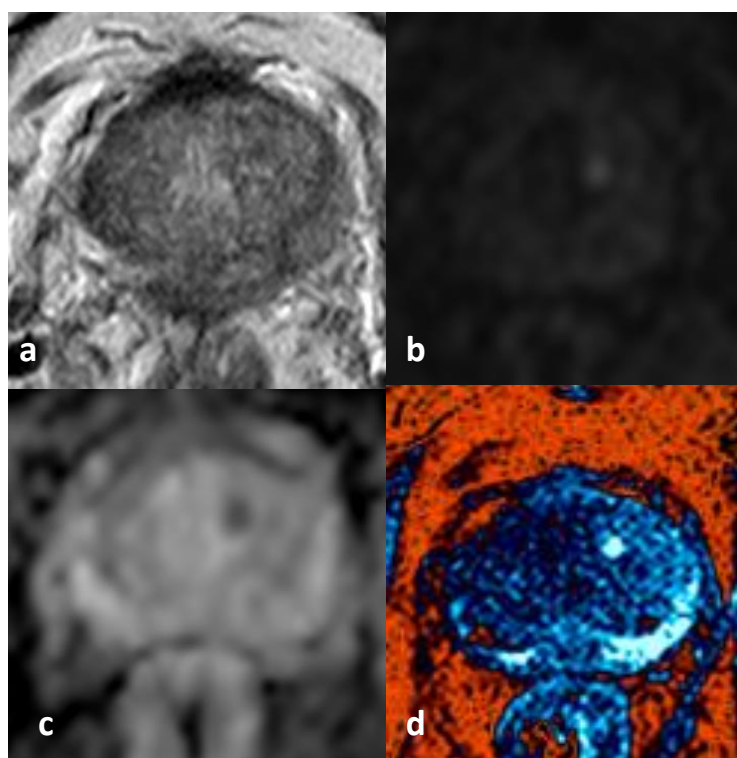


Figura 19- RM de estadiamento num doente com 71 anos. a) Imagem T2w próstata a demonstrar IS heterogênea, sem clara evidência de lesão. b) Imagem DWI em $b2000 \text{ s/mm}^2$ visualiza-se uma pequena área com ténue hipersinal na GC. c) Mapa ADC estimado com $b50, 2000 \text{ s/mm}^2$ demonstra zona de restrição com hiposinal característico. ADC médio $0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. d) Imagem dinâmica, demonstra pequena zona de captação correspondente à zona de restrição na difusão. Dadas as características pode tratar-se da lesão identificada pela biópsia.

4.3 Principais indicações clínicas da RM no estudo prostático

A principal indicação clínica da RM no estudo da próstata é dirigida à avaliação da extensão e localização do CaP. No entanto, há consenso generalizado que outros cenários poderão beneficiar da utilização da RMMP [3,4,9,10,16,22,24,26,27,30-32,52,54-102].

A RMMP pode então ser utilizada nos seguintes casos:

- Avaliação da extensão, caracterização e localização do tumor (estadiamento- biópsia prévia positiva);

- Método de detecção e localização (biópsia(s) prévia(s) negativa(s), mantendo-se a suspeita clínica da existência de tumor);
- Guia de biópsia;
- Guia para planeamento das abordagens terapêuticas - vigilância, cirurgia, radioterapia;
- *Follow-up* dos doentes;
- Método de diagnóstico e localização (sem biópsia prévia, com suspeita clínica da presença de tumor).

No estadiamento do CaP a RMMP desempenha um papel fulcral e decisivo. A sua elevada resolução espacial e de contraste, permite uma óptima localização do tumor, e avalia o grau de extensão intraprostático e possível extensão extracapsular.

Fornece informação sobre o tamanho tumoral, envolvimento ganglionar e presença/ ausência de metástases. Diferentes estudos, demonstram que a RMMP permite obter valores de sensibilidade e especificidade superiores a 95% na avaliação da extensão extracapsular e invasão das vesículas seminais [80,92,99,100,119]. Os critérios imagiológicos associados à avaliação de patologia extracapsular incluem assimetria do complexo neurovascular, abaulamento da próstata, margem espiculada ou irregular, obliteração do ângulo retroprostático, retracção capsular, interface tumor-cápsula superior a 1cm e violação da cápsula com evidência direta da extensão do tumor (figura 20) [5,10,108].

Relativamente à presença de invasão das vesículas seminais, os achados imagiológicos incluem baixa intensidade de sinal nas vesículas e ductos ejaculatórios, obliteração do ângulo entre a próstata e as vesículas e demonstração da extensão directa do tumor envolvendo as vesículas (figura 21) [5,10,108].

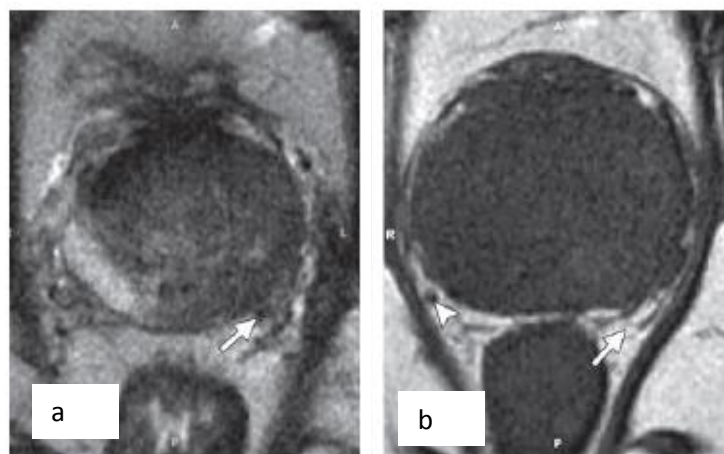


Figura 20- RM prostática num equipamento de 3T com antena de superfície em doente com CaP. a) T2w axial com zona de hiposinal na ZP e extensão extraprostática (seta) envolvendo o complexo neurovascular esquerdo. (b) T1w visualiza-se contorno prostático e extensão extracapsular e complexo neurovascular esquerdo obliterado em comparação com o direito [100].

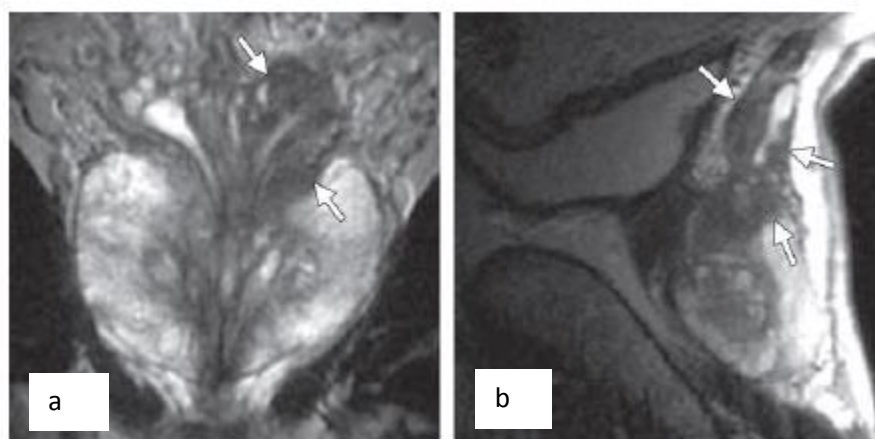


Figura 21- RM prostática num equipamento de 1,5T com antena endorectal. a) T2w coronal visualiza-se vesícula seminal esquerda com paredes concêntricas, espessadas e hiposinal, compatível com invasão. b) T2w sagital demonstra invasão da vesícula por parte do tumor que se estende desde a base da próstata [100].

Segundo as orientações actuais, na presença de suspeita de CaP, deve ser efectuada uma BGE transretal, como forma de diagnóstico. No entanto, 30% a 60% das biópsias realizadas apresentam falsos negativos. Diferentes estudos referem que até 55% das lesões de elevado grau não são identificadas, porque normalmente, a BGE transrectal é realizada com recolha de tecido de forma quase aleatória, podendo falhar o "alvo", ou seja o tumor [74,100,120-122]. A biópsia, por outro lado, detecta também muitas vezes tumores clinicamente insignificantes, sem relevância clínica, que não justificariam a biópsia.

Outra das grandes limitações da BGE é o *downgrading* do tumor, ou seja, indicar um GS mais baixo do que na realidade o tumor apresenta, devido à heterogeneidade tumoral e ainda a existência de focos múltiplos [123,124]. Esse *downgrading* pode afetar até 50% das lesões detectadas [125]. Na zona anterior da próstata, onde o acesso à biópsia é mais limitado, a probabilidade de insucesso no procedimento pode ser até 60% [80]. Na tentativa de melhorar a performance da BGE, foi incrementado o número de amostras na biópsia, o que não aumentou de forma significativa a capacidade de diagnóstico [89,121].

A utilização da RMMP na detecção de CaP, pode atingir sensibilidades e especificidades até 95%, permitindo efectuar posteriormente ao exame de RM uma biópsia localizada [119,126]. Diferentes estudos demonstram que a RMMP apresenta maior sensibilidade no diagnóstico em lesões com diâmetro superior a 5mm e com um $GS \geq 7$, ou seja, tumores clinicamente significativos, atingindo valores de especificidade e VPN $\geq 95\%$ [61,89,90]. Doentes com baixa suspeição de lesão no exame de RM apresentam maior probabilidade de biópsias negativas ou tumores com agressividade inferior [64]. No entanto a RMMP apresenta uma sensibilidade reduzida ($<80\%$) na detecção de tumores com tamanhos inferiores a $0,5\text{cm}^3$ e $GS \leq 3+3$, que em termos clínicos são considerados insignificantes. Estes tumores apesar de poderem não ser visíveis na RMMP, não apresentam riscos imediatos para o doente [74,126].

Na presença de uma biópsia negativa, se o doente mantém a suspeita de CaP, poderá ser sujeito a nova biópsia (que caso falhe novamente, leva o doente a realizar RMMP) ou realizar de imediato RMMP [4,127].

O papel da RMMP como guia de biópsia está claramente descrito, podendo esta ser realizada de 3 formas distintas [30,72,83,100,121]. A primeira é denominada de biópsia cognitiva, onde o médico efectua a BGE recordando as

imagens provenientes da RMMP. A segunda é denominada biópsia de fusão; é utilizado um *software* que permite fundir as imagens de RMMP com as imagens de ecografia, facilitando a localização da lesão e a respectiva punção da biópsia durante a realização da ecografia. A terceira forma de biópsia é denominada biópsia *in-bore* em que a realização da biópsia ocorre durante o exame de RMMP.

Os três métodos de biópsia utilizando a RMMP, apresentam limitações e vantagens distintas e performance variável, apresentando qualquer um deles performance superior à BGE *standard* [83,121,128–130]. No entanto a performance da biópsia por RMMP apresenta resultados variáveis entre estudos, devido a questões associadas ao tipo de população e tipo de referência utilizada na identificação da lesão (biópsia ou prostatectomia).

A biópsia cognitiva apresenta a vantagem de não ser necessário nenhum equipamento ou *software* específicos, com a desvantagem de não garantir que a biópsia é realizada na zona suspeita identificada nas imagens de RM.

A biópsia por fusão apresenta como vantagem em relação à visual/cognitiva o facto de ser menos dependente do operador, garantindo uma biópsia mais assertiva. As desvantagens estão relacionadas com a necessidade de utilização de *software* específico e custos associados.

A biópsia *in-bore* tem a vantagem de ser realizada em tempo real no equipamento de RM, necessitar menos amostras e com uma menor probabilidade de falsos-negativos. As desvantagens neste procedimento estão associadas às limitações relacionadas com o equipamento, à realização da própria biópsia, tempo e custos associados [26].

Os estudos comparativos entre as diferentes formas de biópsia são limitados, no entanto, os resultados apontam para uma vantagem das biópsias de fusão e *in-bore* sobre a cognitiva [77].

Diferentes estudos referem que a utilização da RMMP como guia de biópsia aumenta a exactidão no diagnóstico e minimiza o efeito de sobrediagnóstico e sobretratamento. Adicionalmente reduz a necessidade de biópsias entre 30 a 60% e o número de amostras necessárias, em relação à BGE transrectal (2-4 vs 10-12) [83,131,132]. Quando são ponderados os custos associados à BGE e questões relativas à qualidade de vida do paciente, a RMMP torna-se mais

efectiva e eficiente, podendo ser utilizada como forma de guia para a biópsia, substituindo a BGE aleatória *standard* [131,133,134].

A utilização da RMMP como guia de biópsia, permite aumentar até 70% o número de tumores detectados em comparação com a BGE, sendo que até mais de 1/3 das lesões detectadas podem sofrer um *upgrading* em relação às lesões identificadas pela BGE [66].

Em lesões com GS<7 a capacidade de detecção da RMMP diminui, mantendo-se no entanto superior à BGE [64]. Por outro lado, a possibilidade de combinar a BGE *standard* com a RMMP, permite aumentar a capacidade de detecção dos tumores [79,135–142].

Os desafios futuros associados à utilização de biópsias guiadas por RM na prática clínica estão relacionados com a optimização dos sistemas de biópsia, uniformização na análise do CaP recorrendo às orientações (PIRADS V2), assim como, à necessidade de uma maior sensibilização da comunidade médica sobre o potencial da RMMP.

Uma das grandes potencialidades da RMMP é a possibilidade de utilizar este método como ferramenta de decisão clínica no planeamento da abordagem terapêutica. A RMMP ao conseguir estadiar o tumor permite, em conjunto com outros indicadores clínicos (PSA, resultado da biópsia, presença de patologia extraprostática), auxilia no processo de decisão clínica, abordagem terapêutica a seguir, cirurgia e/ou radioterapia, ou na manutenção do doente sob vigilância [26,54,143], definindo um perfil de risco do doente.

O carcinoma da próstata pode ser estratificado em 3 grupos baseados em diferentes indicadores [4,80], que indicam a probabilidade de disseminação do tumor e recidiva:

- Baixo risco: PSA <10 ng/mL e GS ≤6, e estadio T1-T2a;
- Risco intermédio: PSA 10–20 ng/mL ou GS 7 ou estadio T2b ou T2c;
- Risco elevado: PSA >20 ng/mL ou GS 8-10 ou estadio >T2c.

No caso do planeamento para prostatectomia, é importante localizar o tumor e a sua extensão intraprostática e extraprostática. A decisão de preservar o

complexo neurovascular é baseada em características clínicas pre-operatórias e intra-operatórias.

Através da RMMP é possível identificar a presença/ausência do complexo neurovascular. A excisão deste complexo de forma desnecessária influencia a função erétil. A probabilidade de recuperar a função erétil após prostatectomia radical está inversamente relacionada com a idade do doente e associada à presença de outras comorbilidades, assim como à extensão do número de nervos preservados.

Relativamente ao planeamento para radioterapia externa, a incompleta cobertura da área tumoral está associada a um aumento do risco de progressão da doença.

A utilização da RMMP no planeamento para radioterapia, permite uma melhor delimitação da extensão do CaP, a redução da dose no tecido periprostático e uretra, e aumento da dose no alvo específico. Outras abordagens terapêuticas focais, como a braquiterapia, ablação por criocirurgia e ultrasonografia de alta intensidade também podem beneficiar do papel da RMMP [26,27,54,60,66,101].

A RMMP é uma ferramenta muito importante na decisão clínica de manter o doente sob vigilância, sem realizar nenhum procedimento terapêutico invasivo [126,132]. A sobredetecção de tumores clinicamente insignificantes, de baixo grau e de pequeno volume tem conduzido cada vez mais à opção de uma estratégia de vigilância activa. A vigilância permite aos doentes com um risco baixo de doença adiar a terapêutica, até que exista evidência de progressão da doença. Nestes casos, o PSA é utilizado como um critério inicial e um dos pilares da vigilância em conjunto com a BGE aleatória. A utilização de biópsias, dirigidas com o apoio da RMMP, pode permitir diferenciar melhor os doentes de baixo risco [26,27,54,60,66,132].

Outro papel importante da RMMP, é o *follow-up* do doente, no seguimento do tratamento e avaliação de recidiva [27,66,87,94,101,126,144,145]. A possibilidade de analisar ao longo do tempo os valores de ADC e alterações na concentração de metabolitos provenientes da MRSI pode indicar regressão da doença. Neste caso, é esperado que o ADC aumente durante o tratamento assim como o biomarcador Cit e haja diminuição da Cho e dos ratios Cho/Cit e Cho+Cre/Cit [100,144].

A RM pode ser utilizada para avaliar a loca prostática após prostatectomia, avaliando também nódulos linfáticos. A RMMP na avaliação de recidiva, pode atingir valores de sensibilidade superiores a 90% [101,144]. As imagens de DCE são as que apresentam maior potencial na avaliação de recidiva [101,144,146]. As recidivas podem levar a recorrência local, presença de metástases ou a combinação das duas. Em situações de recidiva pós-prostatectomia radical, o tecido na região da anastomose vesico-uretral, apresenta hiposinal em T1w e T2w devido a situações de fibrose pós-operatórias. No entanto, após cirurgia, podem existir abscessos e linfocelos, que apresentam hipersinal em T2w e hiposinal em T1w, o que pode dificultar o diagnóstico.

Nas imagens morfológicas, as recidivas são identificadas como uma massa lobulada com tamanho entre 0.4 e 4.5cm, intensidade de sinal moderada/elevada em T2w e sinal similar a músculo em T1w. Recorrências com dimensão superior podem demonstrar invasão de tecidos adjacentes para a bexiga e uretra e outras estruturas.

No caso de recidiva após radioterapia externa, a próstata apresenta uma intensidade de sinal alterada devido a inflamação, atrofia glandular, fibrose e retração prostática. Em T2w o sinal diminui em todo o parênquima prostático, não se visualizando as características anatômicas normais, sendo por isso a sequência T2w bastante limitada com valores de sensibilidade e especificidade entre 26-44% e 64-86%, respectivamente, daí que as técnicas funcionais sejam necessárias. A combinação de imagens T2w e a utilização de uma ou duas técnicas funcionais (MRSI e/ou DCE e/ou DWI) aumentam a sensibilidade e especificidade na avaliação de recidiva para valores superiores a 80% e a90%, respectivamente [144].

Outra potencial aplicação da RMMP é a utilização na suspeita clínica da presença de CaP (toque retal suspeito e PSA elevado) sem qualquer biópsia prévia [90,126,147]. Esta potencialidade clínica na detecção e diagnóstico é bastante controversa, dada a existência de falsos negativos o que limita o uso da RMMP [77,89,90,119,134,142,148-150]. No entanto, um estudo recente refere que é possível reduzir o número de biópsias, a sobredetecção de patologias clinicamente insignificantes e o número de falsos negativos, em relação à BGE *standard* [147]. Apesar de diferentes estudos reportarem um VPN de 95% para a RMMP, detectando mais 2/3 de lesões que a BGE

convencional [77,89,119], são necessários mais estudos que reforcem o papel da RMMP, em casos de suspeita clínica de CaP, como método de 1ª linha na detecção e diagnóstico. A aplicação da RMMP na detecção e diagnóstico de lesões pré-biópsia, permitiria localizar zonas suspeitas e realizar biópsia localizada, sem a necessidade de recolher mais *cores* [151]. A diminuição do número de biópsias e menos *cores*, reduziria a morbilidade do doente [121,152].

Questões relacionadas com custo/eficiência limitam o uso da RMMP nesta fase, sendo necessário maior evidência científica que demonstre a sua aplicação em diferentes contextos clínicos [71]. Decorre neste momento um estudo com o objectivo de demonstrar a eficiência da RMMP, antes da realização de uma primeira biópsia [120].

Um desafio futuro da RMMP, é a possibilidade da sua utilização no rastreio do carcinoma da próstata. Um protocolo composto por uma sequência T2w e de DWI pode possibilitar realizar a RM num tempo de exame reduzido. Também a possibilidade de utilizar *software* de detecção automática (sistema CAD – *computer aided detection*) pode potenciar o papel da RMMP, o que implica o desenvolvimento de estudos ao nível do desempenho diagnóstico e análise de custo-benefício [60,66,153].

5– A imagem ponderada em difusão aplicado ao estudo da próstata

O uso de diferentes protocolos de aquisição, equipamentos com diferentes intensidades de campo, parâmetros técnicos distintos, entre os quais os valores de b utilizados na sequência de DWI, condicionam o desempenho diagnóstico da DWI, enquanto sequência base de um protocolo tipo de RMMP utilizado no estudo prostático, o que influencia a performance global da RMMP [9,69].

A possibilidade de uma análise qualitativa e quantitativa do tecido prostático possibilita uma avaliação extremamente alargada do mesmo. A DWI no estudo da próstata desempenha um papel essencial na detecção e caracterização do CaP, sendo utilizada como biomarcador no prognóstico da doença, assim como na avaliação de recidivas e resposta terapêutica. Nos seguintes subcapítulos serão explorados aspectos técnicos específicos relacionados com a DWI no estudo prostático, a utilidade da DWI, assim como limitações da mesma.

5.1 Considerações técnicas gerais

Factores relacionados com a intensidade de campo, equipamento utilizado, sequência e parâmetros técnicos, condicionam o potencial diagnóstico da DWI no ambiente clínico [52,67,69,77,154].

A sequência de DWI é susceptível a artefactos de movimento, que na próstata devido à bexiga, recto, movimentos peristálticos e respiração, influenciam a qualidade de imagem. A sequência SS-EPI permite a avaliação da próstata num período de tempo mínimo, contudo, como foi referido anteriormente, é susceptível à heterogeneidade do campo, reduzida RSR e baixa resolução espacial. Estas limitações podem ser minimizadas através da utilização de técnicas de aquisição com IP, matrizes finas, tempos de eco curtos, preferencialmente, inferiores a 90ms, espessuras de cortes superiores, bandas de frequência optimizadas e técnicas de supressão de gordura [4].

A determinação dos valores de b a serem utilizados nas sequências de DWI dirigidas ao estudo da próstata, constitui um tópico controverso na literatura. Nos estudos de DWI aplicados ao estudo prostático, os valores de b comumente utilizados, variam entre valores de b mínimos de 0 e valores máximos de $b=2000 \text{ s/mm}^2$, sendo que valores de b superiores também estão a ser alvo de investigação [8,9,35,42,52,69].

A análise qualitativa do CaP deve ser realizada através da revisão das imagens de DWI e mapas ADC. Embora neste tipo de análise qualitativa, os mapas de ADC possam ser mais úteis, devido aos graus variáveis de T2 *shine-through effect* associado ao tecido normal.

O CaP tipicamente exibe elevada IS nas imagens de DWI adquiridas em valores de b elevados e hiposinal nos mapas de ADC. Dado que à medida que aumenta os valores de b a RSR diminui, a utilização de valores de b elevados pode estar limitada por questões associadas à baixa RSR, o que condiciona a visualização dos tumores.

Em equipamentos recentes, a tecnologia de base inclui gradientes potentes, antenas com elevado número de canais e sequências optimizadas, o que permite obter uma RSR satisfatória em valores de b mais elevados [36]. Diversos estudos analisaram a capacidade diagnóstica de diferentes valores de b na diferenciação qualitativa do CaP. De forma geral é demonstrado que a utilização de valores de b superiores a 1000 s/mm^2 pode ser uma mais-valia na identificação e localização do tumor, dado que em valores de b elevados o contraste entre tecido normal e maligno é superior. No entanto, se a RSR não for satisfatória em valores de b elevados, a capacidade de diagnóstico é baixa, e neste caso valores de b superiores a 1000 s/mm^2 não podem ser utilizados [52,69,155–161]. As características de *hardware* do equipamento de RM, limitam o valor de b máximo possível de ser utilizado, nomeadamente a performance dos gradientes, número de canais da antena utilizadas, entre outros.

Actualmente existem equipamentos que pelas suas potentes características de *hardware* e *software* permitem, através de cálculos matemáticos criar imagens sintetizadas com valores de b muito elevados, não sendo necessária a aquisição real das imagens, o que reduz o tempo de aquisição. Estas imagens

sintetizadas apresentam desempenho diagnóstico semelhante às imagens adquiridas [156,162].

A partir das imagens adquiridas em diferentes valores de b podem ser calculados, quando utilizado o modelo monoexponencial, os respectivos mapas de ADC, a partir dos quais é extraída informação que quantifica a restrição dos movimentos das moléculas da água no tecido prostático. Para o cálculo do ADC são necessários pelo menos dois valores de b (valores de b calculados matematicamente, ou seja, que não foram realmente adquiridos, não podem ser utilizados no cálculo do ADC). Dependendo dos valores de b utilizados, o ADC pode representar uma componente rápida de difusão que inclui a contribuição da microperfusão ou um componente lento que reflecte os movimentos brownianos da água no espaço extracelular. Os valores de ADC estão directamente associados com a densidade celular e a celularidade. Embora a derivação exacta do ADC possa ser realizada através do ajuste com um modelo do decaimento do sinal utilizando múltiplos valores de b , a necessidade de reduzir o tempo de aquisição exige a utilização de um número reduzido de valores de b , sendo utilizados na prática clínica, apenas dois valores de b na estimativa do ADC [159,163–176].

No tecido prostático os tumores malignos apresentam valores de ADC inferiores aos tecidos normais ou benignos [9,42,52,96]. No entanto, os valores de ADC estão intrinsecamente relacionados com os valores de b utilizados na estimativa e deverão ser interpretados nesse contexto. Normalmente, para o cálculo do ADC os valores máximos utilizados variam entre o $b500$ e $b2000$ s/mm² [9,35,42,52,69,96]. Quanto maior for o valor de b utilizado no cálculo, menor será o valor de ADC do tecido [52,67,69,77,154]. Em valores de b muito elevados, o tecido prostático normal é suprimido, o que aumenta a conspicuidade da lesão. Contudo em valores de b elevados a IS diminui aumentando o ruído, o que pode contaminar os valores de ADC, diminuindo a performance diagnóstica [52,67,69,77,154].

Como valor mínimo para o cálculo do ADC, o valor de $b0$ s/mm² é o mais comumente utilizado. No entanto, diferentes autores reportam que a utilização de valores de b até 400 s/mm², incluem fenómenos de microperfusão, o que não vai reflectir uma verdadeira difusão mas uma pseudodifusão [166,177,178]. Por esta razão, diferentes autores sugerem que

valores de b mínimos superiores a 0 s/mm^2 sejam utilizados na sequência de DWI [36,179,180].

Considerando que o intervalo de valores de ADC encontrados entre estudos de investigação é bastante variável, principalmente devido à utilização de diferentes factores de sensibilização à difusão (valor de b), os valores de ADC apresentados devem ser interpretados em função dos valores de b utilizados.

Na próstata, os valores de ADC são variáveis tendo em conta, para além da influência dos pares de b utilizados, a zona a ser avaliada. A ZP da próstata apresenta valores médios de ADC superiores à GC, indicando maior grau de restrição na GC [9,42,52,96]. A maior restrição na GC deve-se ao facto de esta zona ser constituída por células de músculo liso mais compactas e elementos glandulares mais escassos que a ZP, levando a uma maior restrição, o que diminui os valores de ADC. Outra das considerações a ter em conta na interpretação dos valores de ADC diz respeito ao grau tumoral da lesão, ou seja o GS. Adenocarcinomas prostáticos classificados com GS mais elevados tendem a ter um valor de ADC mais baixo do que tumores classificados com GS mais baixo [115,174,179,181–185]. Por esta razão, a definição de limiares de valores de ADC na determinação da classificação de GS tem sido estudada por diferentes grupos de investigação. Nesses estudos é demonstrando o potencial do ADC na estratificação de risco do doente, embora mais estudos sejam necessários para potenciar o ADC como possível biomarcador [115,174,179,181–185].

A metodologia utilizada na definição e marcação das lesões e consequente avaliação da IS e ADC, afecta também a performance diagnóstica da DWI no estudo da próstata. Em diferentes estudos a marcação das lesões é realizada utilizando como referência as imagens T2w (copiando à posteriori essa área de interesse para as imagens de difusão) ou utilizando as imagens da DWI tendo como referência um dos valores de b adquiridos [79,159,160,163–166,168,169,171–176,179,186,187].

A alteração do TE da sequência de DWI também influencia os valores de ADC embora a sua relação com os respectivos valores de ADC não esteja totalmente esclarecida, ou seja, não é claro se o aumento do TE aumenta o valor de ADC ou se tem efeito contrário [8]. Na prática, o alongamento do TE traduz-se numa diminuição da RSR, dado que à utilização de TE longos corresponde um maior

decaimento de sinal T2, logo em menos sinal disponível. No caso da RSR ser demasiado baixa, poderá ocorrer o fenómeno de rectificação do ruído, sendo o sinal sobrestimado e o ADC subestimado.

Para além do modelo monoexponencial, que utiliza como métrica o ADC, na avaliação da restrição das moléculas de água, existem outros modelos que permitem obter dados sobre os tecidos, como referido anteriormente no capítulo 2.4, nomeadamente o modelo de curtose e o modelo biexponencial.

O modelo de curtose (DKI) requer a utilização de imagens adicionais, tendo como base a sequência *standard* DWI e incorporando valores de b mais elevados. Enquanto para o cálculo do ADC apenas dois valores de b são necessários, a utilização do modelo de DKI necessita de pelo menos 3 valores de b para estimativa das métricas, sendo sugerido a utilização de dois valores de b superiores e dois inferiores a 1000 s/mm^2 , para facilitar a caracterização do comportamento não-gaussiano. Se o valor de b máximo não for suficientemente elevado, o desvio da curva de decaimento de sinal do comportamento gaussiano não é perceptível e a capacidade de medição do comportamento não-gaussiano torna-se impossível. O comportamento não-gaussiano pode ser avaliado em valores máximos de b entre os 1500 a 2000 s/mm^2 [44,45,188,189]. Para que seja possível calcular as métricas do DKI de forma correta é fulcral que exista uma RSR elevada, já que a presença de ruído causa alteração na curva de decaimento, causando um viés no cálculo do MD e MK. Também a selecção do valor de b mínimo deverá ser tida em consideração, dado que em valores de b mínimos existem fenómenos de microperfusão [44,190]. As métricas do DKI correspondem ao MD e MK. O MD é um parâmetro análogo ao ADC, expresso pela mesma unidade ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) e permite a avaliação do grau de restrição, sendo teoricamente mais assertivo na avaliação da difusão, dado que inclui um factor de correção na avaliação do comportamento não-gaussiano. O MK por outro lado representa o grau de desvio do comportamento gaussiano, que apresenta valores ≥ 0 , sendo uma métrica sem unidades. Se MK for igual a 0 significa que o tecido em causa possui um comportamento totalmente gaussiano [44]. Uma das grandes limitações da aplicação do modelo na prática clínica deve-se à não existência nos equipamentos de RM de *software* de pós-processamento associado ao modelo de DKI [44].

Outro modelo matemático possível para análise do tecido prostático é o modelo que retrata a difusão e a microperfusão (intravoxel incoherent motion-IVIM). Este modelo adapta os dados da DWI explicando o desvio do comportamento monoexponencial em valores de b mais baixos ($< 200 \text{ s/mm}^2$), demonstrando que existem dois regimes distintos de difusão, uma rápida denominada de coeficiente de pseudo-difusão (D^*) e uma lenta o coeficiente de difusão pura (D) [44,190]. O número de valores de b que deverão ser incluídos na sequência de difusão para avaliar a componente da microperfusão não está claramente definido. Estudos que utilizaram este modelo referem que o número de valores de b a ser incluídos pode variar entre 4 a 10, embora um número mínimo de 4 valores de b seja necessário. A inclusão de um maior número de valores de b permite obter uma maior quantidade de dados na estimativa das métricas e, em particular, permitiria minimizar incertezas nos parâmetros, o que não é possível quando apenas são utilizados 4 valores de b [8,93,190].

Vários estudos demonstram que os modelos não monoexponenciais podem fornecer informações com maior exactidão que o monoexponencial, no entanto questões relativas ao complexo pós-processamento e à reprodutibilidade das medições têm limitado a sua utilização [154,178,191-193].

5.2 Utilidade da difusão no ambiente clínico

A DWI tem um papel fulcral na detecção do CaP, especialmente quando as lesões se encontram na ZP [5,194]. Possui a capacidade de se correlacionar com os resultados histopatológicos, através da quantificação do grau de restrição, caracterizar a lesão, permitindo uma avaliação do grau de malignidade. Auxilia também na definição e avaliação da terapêutica.

Na literatura é consensual que a adição da DWI ao protocolo de RM permite incrementar a performance diagnóstica comparativamente às sequências morfológicas. Os valores encontrados relativamente à performance e potencial da DWI são variáveis, dependendo de vários factores, entre eles o equipamento utilizado, aspectos técnicos da sequência, população em estudo, localização e

tamanho da lesão e forma de confirmação da lesão (biópsia ou prostatectomia). A literatura refere que na detecção de tumores, a adição da DWI às imagens em T2w permite um aumento na sensibilidade e especificidade na ordem dos 10% a 30%, podendo esse valor ser ainda superior [32,58,68,69,79].

A DWI no diagnóstico de CaP apresenta valores de sensibilidade e especificidade que variam entre 71%-94% e 73%-100%, respectivamente [58,68,69,79,195,196]. De forma geral a DWI apresenta maior especificidade do que sensibilidade. Ainda, identifica tumores com maior exactidão na ZP e tumores com volumes superiores a 0,5cm³ e GS>6 [69,76,197]. A sensibilidade e especificidade em T2w na detecção de CaP são mais reduzidas, variando entre 47.8%-88.2% e 44.3%-91%, respectivamente. Esta inferior capacidade de detecção deve-se ao facto de prostatites e situações hemorrágicas mimetizarem patologia maligna [27,32,58,71,76,79].

A DWI associada ao T2w, é a sequência funcional que permite um maior incremento na performance diagnóstica, quando comparada com a DCE e MRSI, atingindo valores de sensibilidade e especificidade entre 81-90% e 84-100%, respectivamente [58,71,76,195,196]. Para além disso a DWI permite atingir maior performance diagnóstica quando comparada com a DCE e o T2w, quando consideradas isoladamente [52,196]. A DWI em relação à BGE consegue detectar, cerca de 20% a 30% mais lesões, quando utilizados como referência os resultados da prostatectomia [80].

A quantificação da restrição, normalmente efectuada através do ADC, é outra das grandes potencialidades da DWI. Embora nas orientações o cálculo do ADC não seja objecto de reflexão, devido à grande variabilidade de factores que alteram os resultados de restrição, a capacidade do ADC tem sido analisada como biomarcador na diferenciação entre tecido normal e patológico (HBP, prostatite ou CaP). A inclusão do ADC na interpretação dos exames de DWI aumenta a performance diagnóstica, a avaliação do grau de malignidade, o que permite uma melhor gestão clínica do doente [52,164,169,181,195,198-202].

Estudos prévios que utilizaram pares de valores de b máximos entre 400 s/mm² e 1000 s/mm² combinados com um valor mínimo de 0 s/mm², referem para CaP e tecido normal intervalos de valores de ADC entre 0.71-1.87 ×10⁻³ mm²/s e 1.03 - 3.71 ×10⁻³ mm²/s, respectivamente [79,159,164-166,168,169,171,175,176,186]. Outros grupos de investigação que utilizaram

valores de b máximo entre 1000 e 2000 s/mm², reportam que os valores de ADC variaram entre 0.65-0.88 ×10⁻³ mm²/s e 1.07-1.44 ×10⁻³ mm²/s, para CaP e tecido normal, respectivamente [160,170,173].

Estudos em que foram usados valores de b máximos inferiores ou iguais a 1000 s/mm², combinados com valores de b diferentes de 0 s/mm², relatam que o intervalo de valores de ADC variou entre 0.79-1.5 ×10⁻³ mm²/s e 1.39-3.1×10⁻³ mm²/s para CaP e tecido normal, respectivamente [172,174,187].

No tecido normal, a ZP apresenta normalmente valores de ADC superiores à GC. Isto deve-se sobretudo a diferenças que existem no volume e tortuosidade no espaço extracelular que na GC é menor, existindo uma maior restrição à difusão, o que diminui o valor de ADC. A existência de fenómenos de hiperplasia, indierenciáveis pela RM, pode também traduzir-se em restrição [174,203-205].

Por sua vez os tumores localizados na GC apresentam valores médios de ADC inferiores aos tumores da ZP. Estas particularidades fazem com que a GC seja a zona onde existe maior possibilidade de sobreposição nos valores de ADC entre tecido normal e patológico [174,203,206,207].

A definição de limiares de ADC na discriminação de tecido maligno e normal é variável sobretudo em função dos valores de b utilizados. Os limiares de ADC referidos na literatura variam entre 0.88 e 1.67×10⁻³ mm²/s atingindo sensibilidades e especificidades de 71%-98% e 72%-96%, respectivamente [53,87,107,163,166,171,179,208]. Salienta-se que factores como o TE, a forma de marcação da ROI e grau de malignidade das lesões influenciam a performance diagnóstica. Um TE o mais curto possível possibilita aumentar a RSR; a inclusão no estudo de lesões com GS mais elevados permite obter maior diferenciação relativamente ao tecido normal; uma ROI que limite com exactidão a componente mais maligna da lesão (região com maior restrição), permite um incremento da performance diagnóstica na diferenciação entre tecido normal e CaP [52,154,172,175,176,179,183,184].

Diferentes estudos referem que existe uma correlação negativa entre GS e valores de ADC. CaP classificados com GS mais elevados, tendencialmente apresentam valores de ADC inferiores. As correlações referidas nos diferentes estudos variam entre os -0.2 e -0.7, sendo que a maioria dos estudos

apresentam correlações moderadas [9,52,172,174,179,183,209-212]. A correlação é variável em função de particularidades relacionadas com a metodologia de estudo, nomeadamente quanto à forma de confirmação da presença de lesão, ou seja por biópsia ou peça operatória, protocolo de difusão, em particular os valores de b usados e zona prostática analisada.

A utilização da DWI na estratificação dos diferentes GS utilizando o ADC como biomarcador, permitiria obter dados de forma não invasiva acerca do grau de malignidade do tumor, auxiliando na decisão clínica do tratamento. Estudos realizados indicam que o ADC supera a biópsia na indicação do verdadeiro GS, quando ambos são comparados com a peça da prostatectomia, especialmente em CaP classificados de elevado risco ($GS > 7$) [172,213]. Apesar do enorme potencial do ADC na estratificação e definição dos diferentes GS, diferentes autores reportam sobreposição entre GS próximos, o que limita o seu potencial neste campo [52,77,115,172,181,209,214].

Na literatura, os valores de ADC dos diferentes GS dependem sobretudo dos valores de b utilizados no cálculo, daí que não exista uma gama de valores de ADC 'fixos' para cada grupo. O intervalo de valores para CaP classificado com GS 3+3 é de $0.79-1.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; para GS 3+4 de $0.77-1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; para GS 4+3 de $0.79-1.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; para GS 4+4 de $0.4-0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; para GS >8 de $0.31-0.89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [115,164,169,172,174,214], o que evidencia sobreposição do valor de ADC entre classificações de GS.

Alguns estudos reportam que seria vantajoso para além do uso do ADC médio calcular outras medidas descritivas de ADC, nomeadamente o ADC mínimo. Teoricamente, o ADC mínimo representaria o máximo de restrição na lesão o que poderia ser mais concordante com a agressividade da lesão. No entanto estes indicadores necessitam de maior confirmação através da realização de mais estudos [53,209,215].

Relativamente às métricas do DKI, o MK tende a aumentar e o MD a diminuir na presença de tecido maligno comparativamente ao tecido normal. Os diversos estudos apontam para intervalos de valores de MD e MK no CaP entre $0.81-1.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $0.79-2.7$, respectivamente [154,178,180,188-191,193,211,216,217]. A performance diagnóstica destas métricas é variável entre estudos, dependendo da metodologia seguida na forma de confirmação das lesões (biópsia ou prostatectomia) e sobretudo na utilização de diferentes

valores de b utilizados no cálculo das métricas. Diferentes estudos demonstram que o MK pode obter melhor performance diagnóstica que o ADC na separação entre tecido normal e CaP [154,189,191]. Enquanto os parâmetros ADC e MD demonstram correlação negativa com o GS, o MK apresenta correlação positiva [9,210,216]. O MK tende a aumentar em CaP com maior agressividade tumoral, devido à maior complexidade estrutural, associada a tumores de elevado grau [191,210,216,217]. Um estudo recente sugere que o parâmetro MK apresenta performance diagnóstica superior ao ADC na separação entre tumores de baixo e elevado grau [216].

Embora ainda não exista uma interpretação clara sobre a natureza exacta de decaimento do sinal de difusão biexponencial, Le Bihan sugere que o componente de difusão lenta (D) pode representar a água associada com as membranas de células e estruturas do citoesqueleto, enquanto que a componente rápida da difusão (D^*) representa a difusão remanescente, no espaço intra e extracelular [93]. Com base na estrutura da próstata, a componente de difusão lenta representa principalmente a água ligada ao tecido conjuntivo, membranas de células e estruturas do citoesqueleto no estroma, enquanto a componente rápida representa o fluido no tecido glandular, bem como a água livre nas células, vasos e espaço extravascular ou extracelular [218]. Quando utilizado o modelo biexponencial no estudo do CaP diferentes estudos indicam que o intervalo de valores de D varia entre $0.3\text{--}1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; D^* de $5.35\text{--}25.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; F_p de 6,6-50%. No tecido normal os valores de D variam entre $0.7\text{--}1.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; D^* de $3.02\text{--}10.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; F_p de 3,1-70%. Enquanto o valor de D e D^* tendem a diminuir em tecidos tumorais, o valor da F_p demonstra dados inconsistentes [9,10,154,177,178,210,218-224]. Diferentes factores podem explicar a variabilidade nos valores das métricas, nomeadamente a utilização de diferentes protocolos, especialmente os valores de b , metodologias do estudo e amostras. De todas as métricas deste modelo, D demonstra normalmente a maior performance diagnóstica [210,219]. O uso deste modelo pode permitir aumentar a exactidão na identificação de lesões malignas em relação ao modelo monoexponencial [9,178,224]. Para além disso D apresenta maior correlação com o GS do que o parâmetro ADC [210].

Outra das grandes potencialidades da DWI diz respeito à avaliação de situações de recidiva e resposta terapêutica. O follow-up do doente é normalmente

realizado através de DRE e valor de PSA. A análise imagiológica apenas é realizada se esses indicadores se apresentarem com alterações ou se existirem dores sintomáticas, como dores ósseas. A anatomia e o sinal da próstata nas diferentes sequências de RM apresenta-se alterado nestes doentes, devido à realização de terapia por radiações, ultrasons, crioablação e prostatectomia. Em doentes que efectuaram radioterapia, a próstata apresenta hiposinal marcado em T2w devido a atrofia e fibrose, sendo por este motivo a avaliação de recidiva um desafio, nesta ponderação. Nestes doentes, a utilização da DWI permite incrementar a sensibilidade e especificidade da RM na detecção de recidiva, para valores de sensibilidade e especificidade superiores a 90% [87,94,96,144-146,225].

Ao nível da avaliação da resposta terapêutica, a DWI pode vir a ser utilizada como biomarcador, dado permitir avaliar alterações nos valores de ADC. O potencial da DWI na avaliação da resposta terapêutica é para já limitado, no entanto estudos recentes relatam um aumento do valor de ADC após terapia [96,226,227]. Estes achados, potenciaram a aplicação da DWI na estratificação do GS. No entanto, esta possibilidade é ainda limitada, dado que a separação entre lesões com GS 6 e 7 apresenta sobreposição nos valores de ADC [69,115,179]. Esta potencial aplicação na avaliação da alteração do GS pode minimizar a necessidade de biópsias consecutivas na avaliação do doente.

O principal pré-requisito para sejam possíveis avanços na área da DWI está relacionado com a padronização da técnica. A aquisição de imagem e os parâmetros das sequências em diferentes equipamentos devem ser definidos e implementados, permitindo assim uma mais fácil comparação entre estudos.

Recentemente, foram estabelecidas orientações e recomendações de modo a minimizar a variabilidade entre protocolos de DWI [4,5,55,98]. A uniformização dos protocolos e forma de análise das imagens, permitirá a realização de ensaios clínicos multicêntricos de elevada qualidade, necessários para validação da técnica, permitindo também a disseminação da DWI [87]. O potencial da DWI como biomarcador será certamente um dos campos a explorar, assim como a utilização de diferentes modelos de difusão no ambiente clínico.

Parte II

1– Objectivos

O principal objetivo deste trabalho é avaliar o contributo da técnica de difusão como auxiliar de diagnóstico no estudo da patologia da próstata.

Como objectivos específicos foram definidos os seguintes:

- Desenvolver um protocolo de estudo de difusão para a próstata num equipamento de 3 T;
- Avaliar o papel da técnica de difusão na diferenciação entre tecido normal e carcinoma da próstata;
- Avaliar o melhor par de valores de sensibilização à difusão (valores de b) utilizando o modelo monoexponencial que permita diferenciar CaP de tecido normal e determinar os valores médios de ADC para tecido normal e CaP;
- Comparar o desempenho diagnóstico do modelo monoexponencial e o de curtose na diferenciação entre CaP e tecido normal;
- Investigar a influência de valores mínimos de b no desempenho diagnóstico das métricas do modelo de curtose e modelo monoexponencial;
- Investigar o papel do modelo monoexponencial e de curtose na estratificação do GS.

2– Metodologia geral

Neste capítulo são apresentados dados gerais dos participantes e métodos utilizados na realização deste trabalho. Outros aspectos mais específicos da metodologia serão apenas referidos nos artigos, já que existem particularidades em cada um deles.

2.1 Participantes

Este estudo prospectivo e observacional, foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto (número de referência 251/12 (190-DEFI/195-CES), tendo todos os doentes assinado o consentimento informado para a realização da sequência de DWI adicionalmente ao exame de RM convencional.

A população em estudo incluiu todos os doentes com indicação clínica para a realização de RM prostática, com suspeita ou diagnóstico de CaP. A recolha dos dados ocorreu entre Outubro de 2013 e Setembro de 2015. Durante este período temporal foram avaliados 146 doentes os quais efectuaram RM prostática incluindo a sequência de difusão.

Estabelecemos como critérios de exclusão os doentes: que efectuaram cirurgia e/ou terapia prostática prévia ao exame de RM; que não apresentavam resultado histológico positivo até 6 meses após a realização da RM; que apresentaram exames de RM sem suspeita da presença de patologia; para os quais as imagens de difusão apresentavam artefactos que impossibilitavam a análise.

2.2 Equipamento e protocolo de aquisição

Todos os exames foram realizados num equipamento de campo magnético de 3 T (Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands) e utilizada uma antena de superfície de 32 canais. O protocolo de RM é apresentado no seguinte quadro:

Quadro 4- Protocolo de RM utilizado na investigação

	T2w TSE	T2w TSE	T2w TSE	T2w TSE	T1w TSE	DWI SS-SE- EPI	DCE FFE T1
Planos	Sagital	Axial	Coronal	Axial	Axial	Axial	Axial
FOV (mm)	140	140	140	260	220	375	160
TR (ms)	4000	4000	4000	4722	589	3258	6.4
TE (ms)	100	100	100	100	20	66	3.2
Supressão de gordura	-	-	-	SPIR	-	SPIR	Fatsat
Matriz	232×200	200×200	200×200	432×400	316×269	124×100	160×160
Half-Fourier	-	-	-	-	-	0.69	0.69
Voxel (mm ³)	0.6×0.6×3.5	0.7×0.7×3	0.7×0.7×3	0.6×0.65×3.5	0.7×0.8×3.5	3×3×6	1×1×1.6
Espessura de corte	3.5	3	3	3.5	3.5	6	1.6
Valor de b (s/mm ²)	-	-	-	-	-	0,50,100 150,200, 500,800, 1100, 1400, 1700, 2000	-

Nota: weighted (w); turbo spin-echo (TSE); spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR); single-shot spin-echo echo-planar imaging (SS-SE-EPI); dynamic contrast-enhanced fast field echo (DCE FFE).

2.3 Análise de Imagem

Com base na descrição do relatório de RM, a inspeção visual das imagens morfológicas, DCE, DWI e os resultados histológicos, foi identificada uma única lesão dominante por doente para análise posterior.

A lesão alvo foi seleccionada com base no relatório histológico, considerando o eixo da lesão com maior dimensão e a classificação GS mais elevada. Lesões com dimensão inferior a 7mm foram excluídas da análise. Quando várias

lesões estavam presentes e referenciadas com a mesma classificação de GS, a que apresentava maior dimensão foi selecionada como a lesão alvo.

A delineação da ROI na lesão *índex* (lesão alvo) foi realizada na imagem de DWI em $b2000 \text{ s/mm}^2$. Nesta imagem, a lesão alvo foi identificada como a área que representava visualmente IS aumentada e tendo em consideração o relatório histológico da prostatectomia ou biópsia. Nos doentes que efectuaram biópsia prévia à realização do exame de RM, de modo a excluir da demarcação da ROI qualquer componente hemorrágica, as imagens de difusão e as imagens de T1w foram avaliadas em conjunto.

Na análise do tecido glandular normal, foi desenhado uma ROI com um tamanho fixo de 21.75 mm^2 nas imagens T2w na ZP e na ZT. O tecido normal em cada uma das regiões foi identificado visualmente como uma área que apresentava intensidade de sinal normal, a qual foi depois transferida para as imagens de difusão, evitando áreas com hemorragia e lesões malignas ou benignas. De modo a excluir potenciais lesões ocultas no exame de RM, o relatório histológico foi considerado na delimitação da ROI.

Para cada valor b, a IS média e o desvio padrão foram registados no tecido normal (ZP e ZT) e lesões.

3– Resultados

De seguida apresentam-se os trabalhos realizados:

Artigos

1. Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ferreira HA, Ribeiro E, La Fuente JMF. Apparent diffusion coefficient in the analysis of prostate cancer: determination of optimal b-value pair to differentiate normal from malignant tissue. Clin Imaging 2018;47:90-5. (Anexo I)
2. Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ribeiro E, La Fuente JMF, Ferreira HA. Diffusion Kurtosis Imaging: influence of the minimum b-value on Prostate cancer assessment. (submetido para publicação à revista La Radiologia Médica)
3. Comparison between diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging metrics in Gleason Score stratification. (em preparação)

1- Apparent diffusion coefficient in the analysis of prostate cancer: determination of optimal b-value pair to differentiate normal from malignant tissue - Clin Imaging 2018;47:90-5

Abstract

Purpose: Determining optimal b-value pair for differentiation between normal and prostate cancer (PCa) tissues.

Methods: Forty-three patients with diagnosis or PCa symptoms were included. Apparent diffusion coefficient (ADC) was estimated using minimum and maximum b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500 s/mm² and 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm², respectively. Diagnostic performances were evaluated when Area-under-the-curve (AUC)>95%.

Results: 15 of the 35 b-values pair surpassed this AUC threshold. The pair (50, 2000 s/mm²) provided the highest AUC (96%) with ADC cutoff 0.89×10^{-3} mm²/s, sensitivity 95.5%, specificity 93.2% and accuracy 94.4%.

Conclusions: The best b-value pair was b=50, 2000 s/mm².

Keywords: ADC, b-value, Diffusion Weighted Imaging, Prostate cancer

1. Introduction

Diagnosing prostate disease is a complex task and typically requires a combination of clinical, biochemical and imaging biomarkers [1,2]. Specifically, the diagnosis of prostate cancer (PCa) is based on clinical symptoms, digital rectal examination, prostate specific antigen (PSA) levels, transrectal ultrasonography (TRUS) and tissue sample biopsy guided by TRUS, from which histopathological tissues are graded using the Gleason Score (GS). Despite advances in these techniques, the accuracy of the tests remains limited, missing some PCa cases [3].

Multi-parametric magnetic resonance imaging (MP-MRI) can aid in the detection and characterization of PCa combining anatomical, functional and molecular imaging, providing improved support for decision-making regarding clinical treatment [4,5]. This MP-MRI approach includes the use of diffusion-weighted imaging (DWI) for studying the prostate. DWI provides qualitative and quantitative microstructural information, in a non-invasive manner, making use of water diffusion to probe prostatic tissue [6]. DWI measures the motion of water molecules within tissues, which is influenced by the presence of intra and extracellular compartments as well as intravascular spaces. The apparent diffusion coefficient (ADC) is a measure of water mobility and can be estimated from the signal intensity (SI) decay between two or more images exhibiting different levels of diffusion contrast (quantified by the b-value). Previous studies reported reduced ADC values in PCa compared to benign and healthy tissue [7,8]. In order for ADC quantification to become more widespread in the clinic, it is essential to standardize prostate DWI protocols. Several parameters influence both the acquisition time and the measured ADC values, impacting the accuracy of the technique; these include the repetition time (TR), the echo time (TE) and the number and the choice of b-values [7,9-11].

To minimize scanning time, while maintaining the best possible diagnostic performance, the determination of an optimal pair of b-values is desirable. Choosing the maximum and minimum b-values for adequate ADC estimation thus becomes critical. Recent recommendations state that the minimum b-value should range between 50-100 s/mm², to reduce the impact of micro-perfusion in capillaries on the ADC estimate, while the maximum b-value should be chosen within the 800-1000 s/mm² interval [12]. However, it has been acknowledged that visual evaluation of DWI acquired with b-values higher than 1400 s/mm² can be advantageous due to improved lesion conspicuity [12]. Several studies have already explored pairs of b-values with maximum b-values beyond this limit for ADC quantification [7,8,10,11,13]. However, there is still no consensus regarding the optimal b-value pair at 3T. A study by Wang et al. [11] at 3.0T compared diagnostic performance for different maximum b-values, but selected a fixed minimum b-value of 0 s/mm², which is not in agreement with current guidelines [12].

At 1.5T, Peng et al. [10] compared seven b-value pairs ranging from 0 to 2000 s/mm² obtaining an ADC cut-off of 1.44×10^{-3} mm²/s, with the highest

sensitivity (86.2%) and specificity (92.3%) for the b-value pair 0, 1000 s/mm². However, since the signal-to-noise ratio (SNR) of the images is dependent on the field strength, the role of higher b-values for ADC quantification needs to be reevaluated at 3T.

The purpose of this study was therefore to evaluate the optimal pair of b-values for ADC estimation at 3.0T, resulting in the best performance for differentiating healthy tissue from PCa.

2. Methods

2.1 Subjects and lesions

This prospective study was approved by the Hospital Ethics Committee (reference number 251/12(190-DEFI/195-CES)), and all patients gave written informed consent.

One-hundred consecutive male patients, referred to our institution from October 2013 to January 2015, with previous diagnosis or symptoms suggestive of PCa and clinical indication to perform pelvic MRI, were enrolled in the study. Exclusion criteria were: a) prior surgery, hormonal or radiation therapy before MP-MRI (n=11); b) MP-MRI analysis without detected lesions (n=19); c) absence of positive histological PCa results obtained up to 6 months from MRI examination (n=24); and d) diffusion images with artifacts (n=3). The final number of patients was reduced to 43 (average age of 63, age range: 45-76 years old). The pathologic confirmation of PCa was made by TRUS biopsy (n=21) or prostatectomy (n=22).

2.2 MR equipment and image acquisition protocol

Prostate MP-MRI were done using a 3T MR scanner (Achieva TX with Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands) equipped with a 32 channel phased-array coil. The MRI protocol included: T2-weighted (w) turbo spin-echo (TSE) sequence in the axial and coronal planes TR, 4000 ms; TE, 100 ms; thickness, 3 mm; matrix, 200×200; number of excitations (NEX) 2; scan

time 1:12 min); sagittal T2-w TSE sequence (TR, 4000 ms; TE, 140 ms; thickness, 3.5 mm; matrix, 232×200; NEX 2; scan time 1:12 min); axial T1-w TSE sequence (TR, 589 ms; TE, 20 ms; thickness, 3.5 mm; matrix, 316×269; NEX 2; scan time 2:12 min); axial T2-w TSE sequence (TR, 4722 ms; TE, 140 ms; thickness, 3.5 mm; matrix, 432×400; NEX 2; scan time 2:40 min) with spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR); dynamic axial T1-w contrast-enhanced fast field echo (CE-FFE-T1) with fat saturation (TR, 6.4 ms; TE, 3.2 ms; thickness, 3 mm; matrix, 160×160; NEX 3; scan time 2:39 min). DWI was acquired before the dynamic sequence with a single-shot spin-echo echo-planar imaging (SS-SE-EPI) sequence with SPIR for fat suppression and parallel imaging. Sensitizing diffusion gradients were applied in the -x, -y and -z directions to generate 3-scan trace images with b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm² (slice thickness 6mm; TR 3258 ms; TE, 66 ms, matrix, 124×100, field-of-view 375×375 mm²; NEX 2; scan time 13:21 min).

2.3 Data analysis

Prostate images were evaluated by a radiologist (with more than 5 years of experience) who localized and described the lesions combining information from morphologic and dynamic images.

Taking into account the clinical imaging report, two radiology researchers, with training in DWI (both with over 5 years of experience), localized the lesions in the DW images. T1-w and T2-w images were evaluated to avoid areas of post-biopsy hemorrhage and ADC maps were generated to rule out T2-w shine-through effects. The slice that better depicted the lesion, corresponding to its highest dimension was chosen, accounting for the prostate sector identified by the prostatectomy or TRUS biopsy report.

Regions of interest (ROI) were drawn around the lesion encompassing the hyperintense region at b=2000 s/mm² and copied to the other diffusion images. Regarding healthy glandular tissue, ROI were drawn in T2-w images with a fixed size of 21.75 mm² in the peripheral zone (PZ) and in the central gland (CG) and copied to the DW images. These images were then visualized so as to ensure that the ROI fell within the intended anatomical structure and did

not exhibit hyperintense signal in b2000 s/mm². Furthermore, to avoid MRI-occult lesions, the histology reports were taken into account when delineating the ROI. Mean signal intensities (SI) for each DW image were recorded for both regions of healthy tissue and lesions.

ADC maps were generated for each b-value combination using the software Osirix Dicom Viewer version 5.6.1. with the equation [14]:

$$ADC = -\ln(SI_{b_2} / SI_{b_1}) / (b_2 - b_1)$$

where SI_{b_2} is the SI corresponding to the higher b-value, and SI_{b_1} corresponded to the lower b-value.

The ADC was estimated using different combinations of minimum b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500 s/mm² and maximum b-values of 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm², resulting in thirty five studied b-value combinations (e.g. 0, 800; 0, 2000; 50, 1000; 100, 2000 s/mm² and so forth). The b-value combination 500,500 s/mm² was ruled out.

2.4 Statistical analysis and clinical validation

A descriptive analysis was performed for normal tissue and PCa. For each b-value combination, mean ADC values and standard deviations (SD) were computed for healthy tissue and malignant lesions.

For all the 35 b-value combinations, the area-under-the-curve (AUC) was estimated by receiver operating characteristics (ROC) analysis. The best pairs of b-values were identified as the combinations that showed AUC greater than 95%. The pairs of b-values that did not fulfill this criterion were excluded. For the best b-value pairs, ADC cut-off and diagnostic performance were calculated considering Youden statistics and the minimum distance between the ROC curve and the ideal point of coordinates (0, 1). AUC comparison for obtained ROC curves was done according to Delong et al. using MedCalc software version 17 (Medcalc Software, Ostend, Belgium)[15].

The Mann-Whitney test was used to evaluate differences between PCa and normal tissue, both globally and by region of lesion localization, for the best b-value combinations.

Overall differences in mean ADC values between the best b-value pairs were assessed, using the Friedman nonparametric repeated measures analysis of variance test.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 20.0 was used for analysis and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1 Subject and lesion characterization

The final sample included 43 patients diagnosed with PCa. Median \pm interquartile range PSA values were 7.0 ± 4.2 ng/dL. The median \pm interquartile range area of the 43 lesions was 14 ± 7 mm². Thirty-five lesions were localized in the PZ, 5 in the CG and 3 involved both regions. Of the 43 lesions, 7 had a GS 3+3, 13 GS 3+4, 15 GS 4+3, 4 GS 4+4 and 4 GS 4+5. In the CG portion, 3 lesions were classified as GS 3+3, 1 GS 3+4 and 1 GS 4+4. In the PZ, lesions were classified as: 4 GS 3+3, 12 GS 3+4, 12 GS 4+3, 3 GS 4+4 and 4 GS 4+5. Three lesions localized between the 2 different zones were classified as GS 4+3. For 22 lesions, histological results were performed by prostatectomy (2 in the CG, 19 in the PZ and 1 in both areas). For the other 21 lesions histology was obtained from TRUS biopsy.

Figure 1 illustrates a case of a 65-years-old patient with PCa and includes different types of images: T2-w (Fig.1a), DWI with a b-value of 50 s/mm² (Fig.1b), b-value of 2000 s/mm² (Fig.1c) and the corresponding ADC map (Fig.1d).

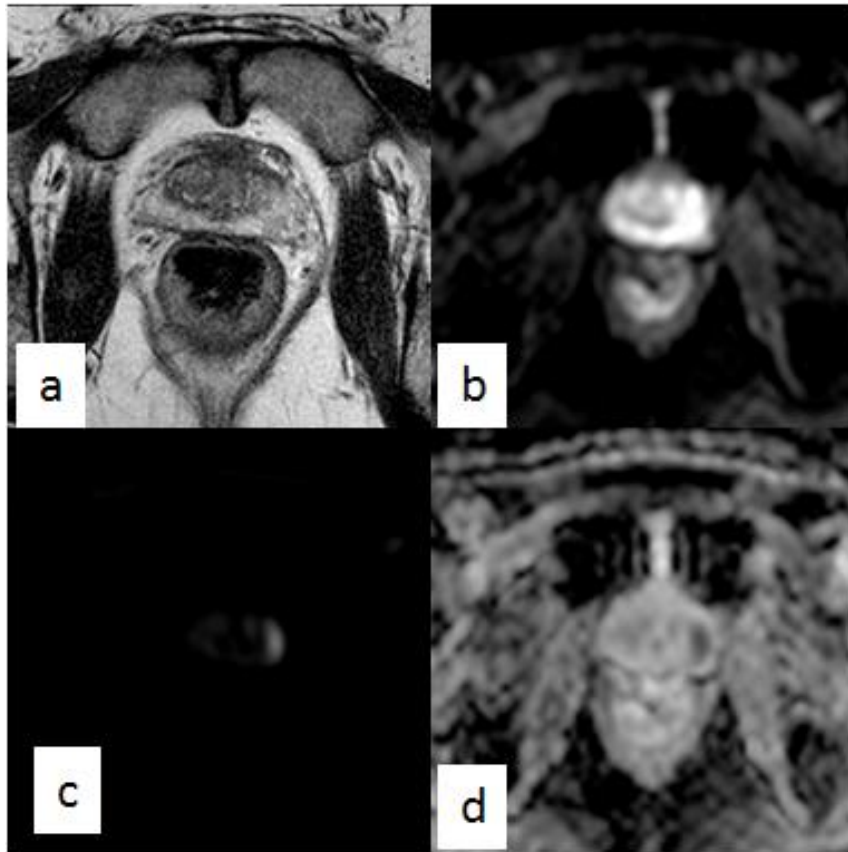


Figure. 1 A 65-years-old patient with PCa in the left PZ of the prostate. (a) T2-w image shows a hypointense signal area in the left PZ. (b) DW image with a b-value of 50 s/mm². (c) DW image with a b-value of 2000 s/mm² showing a hyperintense signal area corresponding to the tumor. (d) The corresponding ADC map estimated from b=50, 2000 s/mm² shows a hypointense area, confirming the presence of the lesion. Mean ADC in the lesion was $0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.2 ADC values by tissue type

Mean ADC ranges for all prostate tissues in the different localizations are summarized in Table 1, considering the 35 b-value pairs studied.

Table 1: Summary of mean ADC ranges for normal and PCa tissues for the 35 b-value combinations studied globally and by prostate region.

b-value pairs (s/mm ²)	ADC in PCa ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)			ADC in Healthy tissue ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		
	Global	PZ	CG	Global	PZ	CG
All 35 studied combinations	0.56 - 1.32	0.56 - 1.33	0.53 - 1.26	0.81 - 1.74	0.81 - 1.89	0.80 - 1.74
bmin=0	0.75 - 1.32	0.75 - 1.33	0.71 - 1.26	1.07 - 1.87	1.08 - 1.89	1.03 - 1.74
bmin >0	0.56 - 1.16	0.56 - 1.17	0.53 - 1.08	0.81 - 1.68	0.81 - 1.70	0.80 - 1.55
bmax≤1100	0.76 - 1.32	0.77 - 1.32	0.70 - 1.26	1.15 - 1.87	1.16 - 1.89	1.08 - 1.74
bmin=0;bmax≤1100	1.01 - 1.32	1.02 - 1.33	0.96 - 1.26	1.48 - 1.87	1.49 - 1.89	1.38 - 1.74
bmin>0;bmax≤1100	0.76 - 1.16	0.77 - 1.17	0.70 - 1.08	1.15 - 1.68	1.16 - 1.70	1.08 - 1.55
bmax≥1100	0.56 - 1.01	0.56 - 1.02	0.53 - 0.96	0.81 - 1.48	0.81 - 1.49	0.80 - 1.38
bmin=0;bmax≥1100	0.75 - 1.01	0.75 - 1.02	0.71 - 0.96	1.07 - 1.48	1.08 - 1.49	1.03 - 1.38
bmin>0;bmax≥1100	0.56 - 0.93	0.56 - 0.94	0.53 - 0.86	0.81 - 1.38	0.81 - 1.39	0.80 - 1.28

bmin lowest b-value in the pair; *bmax* highest b-value in the pair; *ADC* apparent diffusion coefficient; *CG* central gland; *PZ* peripheral zone

For example: bmin>0; bmax≤1100 includes all the combinations for which bmin is higher than 0 s/mm² and bmax is lower or equal to 1100 s/mm².

For the combinations that included a minimum b-value of 0 s/mm², absolute ranges of mean ADC were higher for all the tissues, compared to when a higher minimum b-value was used.

Also, maximum b-values seemed to influence the range of ADC values. When maximum b-values increased, the range of absolute mean ADC values tended to decrease for all tissue types.

3.3 Diagnostic performance and mean ADC values

For all the 35 b-value combinations, AUC ranged from 90.0%-96.0%. For the best 15 b-value combinations having AUC greater than 95%, the ADC cut-offs and diagnostic performance in lesion discrimination are presented in Table 2.

Table 2: Best b-value pair combinations with AUC greater than 95%, respective ADC cut-offs and diagnostic performance. The b-value combination with highest AUC is highlighted in bold.

Best b-value combinations (s/mm ²)	AUC	ADC cut-off ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Diagnostic Performance (%)		
			Sensitivity	Specificity	Accuracy
50,800	95.1	1.28	88.6	90.9	89.8
150,800	95.1	1.21	86.4	90.9	88.7
50,1100	95.1	1.18	90.9	88.6	89.8
0,1400	95.2	1.11	86.4	90.9	88.7
50,1400	95.5	1.05	88.6	90.9	89.8
100,1400	95.1	1.02	86.4	90.9	88.7
150,1400	95.1	1.00	88.6	90.9	89.8
0,1700	95.4	1.00	88.6	90.9	89.8
50,1700	95.5	0.93	88.6	95.5	92.1
100,1700	95.1	0.92	88.6	90.9	89.8
0,2000	95.9	0.96	93.2	90.9	92.1
50,2000	96.0	0.89	95.5	93.2	94.4
100,2000	95.7	0.86	95.5	93.2	94.4
150,2000	95.5	0.82	90.9	90.9	90.9
200,2000	95.6	0.80	90.9	93.2	92.1

ADC Apparent diffusion coefficient, AUC Area under the curve

The AUC ranged from 95.1% to 96% to separate PCa from normal tissue. The comparison between ROC curves showed no significant differences in AUC between the best b-value pairs ($p > 0.05$). In any case, from the best combinations, the b-value pair 50, 2000 s/mm² showed the highest AUC (96.0%). Using an ADC cut-off of 0.89×10^{-3} mm²/s sensitivity, specificity and accuracy were 95.5%, 93.2% and 94.4%, respectively. Figure 2 presents the ADC distribution for normal (including peripheral zone and central gland) and malignant tissue for the b-value combination 50, 2000 s/mm² and corresponding ADC cut-off value used to separate PCa from normal tissue.

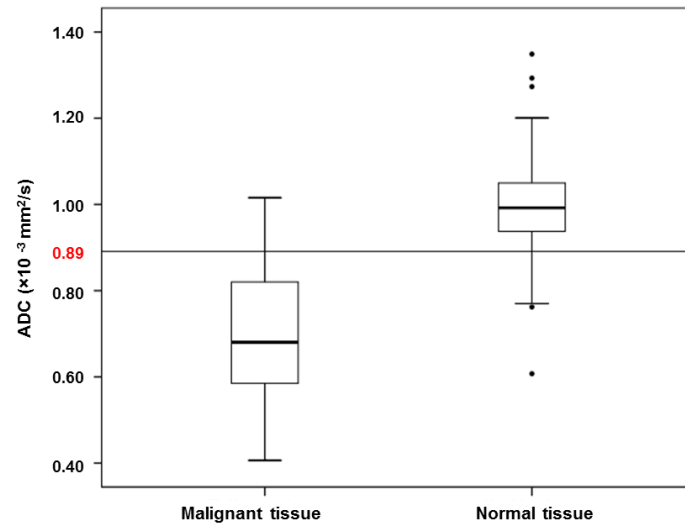


Figure. 2 Box plots for ADC values ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) for healthy and malignant tissue for the combination of $b=50, 2000 \text{ s/mm}^2$. The horizontal line represents the corresponding ADC cut-off value for differentiating between normal and malignant tissues.

A detailed analysis of ADC values for normal tissue by region and PCa lesion localization for the 15 best b-value pair combinations is shown in Table 3. For all b-value combinations, mean ADC values showed significant differences between normal tissue and PCa globally ($p < 0.001$), in the PZ region ($p < 0.001$) and in the CG region ($p < 0.001$).

Table 3: ADC values for PCa and normal tissue globally and by region for the b-value combinations with AUC greater than 95%, and corresponding p-values.

b-values (s/mm ²)	PCa ADC (×10 ⁻³ mm ² /s)						Healthy tissue ADC (×10 ⁻³ mm ² /s)						p-value* Global / PZ/ CG
	Global		PZ		CG		Global		PZ		CG		
	Mean ± SD		Mean ± SD		Mean ± SD		Mean ± SD		Mean ± SD		Mean ± SD		
50,800	1.02 ± 0.22		1.04 ± 0.22		0.95 ± 0.20		1.52 ± 0.24		1.54 ± 0.24		1.41 ± 0.21		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
150,800	0.96 ± 0.21		0.98 ± 0.21		0.89 ± 0.21		1.47 ± 0.24		1.48 ± 0.24		1.36 ± 0.21		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
50,1100	0.93 ±0.19		0.94 ± 0.19		0.86 ± 0.15		1.38 ± 0.20		1.39 ± 0.20		1.28 ± 0.18		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
0,1400	0.91 ± 0.18		0.92 ± 0.19		0.88 ± 0.12		1.35 ± 0.19		1.36 ± 0.19		1.24 ± 0.17		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
50,1400	0.84 ± 0.17		0.85 ± 0.18		0.81 ± 0.13		1.26 ± 0.19		1.27 ± 0.19		1.16 ± 0.17		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
100,1400	0.83 ± 0.17		0.84 ± 0.17		0.79 ± 0.13		1.24 ± 0.19		1.25 ± 0.19		1.14 ± 0.17		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
150,1400	0.80 ± 0.17		0.81 ± 0.17		0.77 ± 0.13		1.21 ± 0.19		1.22 ± 0.19		1.12 ± 0.17		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
0,1700	0.82 ± 0.15		0.83 ± 0.17		0.80 ± 0.10		1.18 ± 0.17		1.20 ± 0.17		1.05 ± 0.14		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
50,1700	0.77 ± 0.15		0.77 ± 0.16		0.73 ± 0.12		1.12 ± 0.17		1.13 ± 0.17		1.05 ± 0.14		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
100,1700	0.75 ± 0.15		0.76 ± 0.15		0.72 ± 0.12		1.10 ± 0.17		1.11 ± 0.17		1.03 ± 0.13		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
0,2000	0.75 ± 0.13		0.75 ± 0.14		0.71 ± 0.08		1.07 ± 0.13		1.08 ± 0.13		1.03 ± 0.12		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
50,2000	0.69 ± 0.13		0.70 ± 0.14		0.65 ± 0.10		1.01 ± 0.14		1.02 ± 0.14		0.97 ± 0.12		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
100,2000	0.68 ± 0.13		0.69 ± 0.13		0.64 ± 0.10		0.99 ± 0.13		0.99 ± 0.13		0.95 ± 0.12		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
150,2000	0.66 ± 0.12		0.67 ± 0.13		0.62 ± 0.10		0.97 ± 0.14		0.97 ± 0.14		0.93 ± 0.11		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001
200,2000	0.64 ± 0.12		0.65 ± 0.13		0.60 ± 0.10		0.94 ± 0.14		0.94 ± 0.14		0.91 ± 0.11		p<0.001/ p<0.001/ p<0.001

ADC apparent diffusion coefficient; AUC area under the curve; SD standard deviation; PZ peripheral zone; CG Central Gland

*p-value differences in mean ADC values between PCa and healthy tissue globally and by region

According to the performed Friedman test, mean ADC values for PCa and normal tissue were significantly different between the best b-value pairs (p<0.001), showing that the used b-values influence mean ADC results.

4. Discussion

The choice of b-values included in the DWI sequence is a central research issue, since it impacts the estimated ADC values [8,13,16,17]. Prostate studies focusing on specifically investigating the best b-value pair for ADC quantification at 3.0T are still scarce [8,11,13,18]. Previous studies reported mean ADC values ranging from 0.65-1.15×10⁻³ mm²/s in PCa and 0.96-

$1.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for normal tissue [8,11,13,18]. In our study, globally, mean ADC values for PCa ranged from $0.56\text{--}1.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and between $0.81\text{--}1.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for normal tissue. Compared to the previously mentioned studies, our mean ADC ranges were similar for both PCa and normal tissue, although the observed ranges were slightly wider for both tissue types. Different factors could explain the difference in the mean ADC ranges between studies, namely variations in the physiological characteristics of the studied tissue types and localization of the lesions, PCa GS classification, differences in DWI protocols, including the choice of b-values and the methodology used in image analysis.

Our results demonstrate that PCa and normal tissue ADC values vary substantially with b-value combinations, in agreement with other studies. Previous ADC quantification studies used maximum b-values from 400 to 1000 s/mm^2 combined with $b=0 \text{ s}/\text{mm}^2$, reporting ADC in PCa between $0.71\text{--}1.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.03\text{--}3.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in healthy tissue [8,13,16,17,19–21]. In our study, for similar combinations (maximum b-values between 500–1100 s/mm^2 combined with $b=0 \text{ s}/\text{mm}^2$), the range of ADC values for PCa was equivalent ($1.01\text{--}1.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). However, for both areas of normal glandular tissue (PZ and CG), the range and mean ADC values were lower than those previously reported [8,13,16,17,19].

For maximum b-values between 1000–2000 s/mm^2 , combined with $b=0 \text{ s}/\text{mm}^2$, previous studies reported ADC values ranging from $0.65\text{--}0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for PCa and $1.07\text{--}1.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for healthy tissue [7,11,18]. Comparable ADC ranges were found in our study for similar b-value combinations.

Other research groups used minimum b-values higher than $b=0 \text{ s}/\text{mm}^2$ and maximum b-values within 500–1000 s/mm^2 , reporting PCa and normal tissue ADC ranging $0.79\text{--}1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.39\text{--}2.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. When testing similar b-value combinations, our results were similar for PCa, ranging $0.76\text{--}1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. However, in healthy tissue a lower maximum ADC value was obtained [22–24].

Overall, our results confirm that the estimated ADC is influenced by the used b-values. Using a minimum b-value higher than $0 \text{ s}/\text{mm}^2$ leads to lower ADC values. This was expected since including $b=0 \text{ s}/\text{mm}^2$ increases the contribution of micro-perfusion effects. This effect causes substantial signal

attenuation at low b-values which explain higher ADC values when including very low b-values [12]. Maximum b-values also influence the ADC estimates; previous studies also showed that increasing the maximum b-value leads to lower ADC values [25]. At higher b-values the signal loss due to micro-perfusion effects is completed and only diffusion effects remain returning lower ADC values. Moreover, at high b-values normal prostate tissue signal is suppressed, increasing lesion conspicuity; the most malignant part of the tumor, representing the region of highest restriction is highlighted, and lower ADC values are measured. Higher b-values are nevertheless associated with decreased SNR which could lead to underestimated ADC values and lower diagnostic performances [26]. Despite this loss in SNR, in our study the b-value pair with highest diagnostic performance was 50, 2000 s/mm², even though there were no significant differences when comparing the AUC between the 15 best b-value pairs. The combined use of a 3T equipment and a 32 channel receiver coil increase the achievable SNR. This type of coil is not often available in the clinical setting, where 4 to 16 channel coils are more frequently used [7,8,11,13,17,18,21,24]. SNR is also influenced by the used TE and guidelines recommend a TE lower than 90ms [27] as used in our study (TE 66ms).

Another important issue under investigation is the number of b-values used for ADC quantification. Multiple b-values can be used to perform ADC measurements, impacting its accuracy and precision [7,10,22]. Using a higher number of b-values increases the confidence associated to the estimated ADC compared to when only two b-values are used. Nevertheless, the larger the number of b-values included in a DWI sequence, the longer its acquisition time. In our study, we chose to evaluate only b-value pairs to identify the smallest set of b-values that would enable accurate ADC quantification within the shortest possible acquisition time, for wider applicability in the clinical practice.

The diagnostic performance of prostate DWI relies on the established ADC cut-off. Our results were consistent with previous studies [10,11] showing ADC values lower in malignant lesions than in normal tissue and AUC ranging from 90% to 96% for all b-value pairs.

The b-value pair 50, 2000 s/mm² showed the highest AUC (96%); for an ADC cut-off of 0.89×10^{-3} mm²/s, sensitivity, specificity and accuracy were 95.5%, 93.2% and 94.4%, respectively. Mean ADC values were 1.01 ± 0.14 (global),

1.02 ± 0.14 (PZ), 0.97 ± 0.12 (CG) $\times 10^{-3}$ mm²/s for normal tissue, and 0.69 ± 0.13 (global), 0.70 ± 0.14 (PZ) and 0.65 ± 0.1 (CG) $\times 10^{-3}$ mm²/s for PCa.

In a similar study at 1.5T, Peng et al. used b-values of 0, 50, 200, 1500 and 2000 s/mm² in 8 different b-value combinations, achieving AUC between 88.0%-93.0%. The best AUC (93.0%) was achieved for the b-value pair 0, 1000 s/mm² and for the b-value pair 50, 2000 s/mm² AUC, sensitivity and specificity were 89%, 88.9% and 89.5%, respectively. In their study, AUC comparison also showed no differences between the best b-value combinations [10]. Comparing our results to theirs, for a similar b-value pair (0,1100 s/mm²), a higher AUC (94.7%) was obtained. In addition, in our study, higher AUC (96% vs 89%), sensitivity (95.5% vs 88.9%) and specificity (93.2% vs 89.5%) were achieved when the b-value pair 50, 2000 s/mm² was used for ADC estimation. The differences found between studies could be due to a higher SNR available at 3.0T and to the use of a 32 channel phased-array coil. According to Shah et al., the endorectal coils normally used at 1.5T can achieve the same clinical accuracy as a pelvic phase-array coil at 3.0T, although ADC values can differ [28]. Nevertheless, pelvic phase-array coils are greatly advantageous regarding patient comfort.

Also, the ROI delineation methodology is likely to influence ADC estimates. Some authors use T2-w images for lesion demarcation, others the b=0 s/mm² or DW images with higher b-values [8,10,11,13,23]. Our methodology for ROI demarcation was different from that used by Peng et al. [10]; they used T2-w images and copied the ROI to the DW images whereas we drew the ROI at b=2000 s/mm² and propagated them to the other DW images. Since we included only the most restricted lesion area, likely to represent the most malignant part of the tumor, this is likely to explain the lower ADC values obtained. However, other factors could have contributed to the ADC differences found between studies, namely variations in glandular and stromal structure, differences in DWI protocols and patient population [29].

In our study, the prostate anatomy was divided into PZ and CG. The term CG is used in the literature to represent the aggregation of the 'transitional zone' and the 'central zone'. Since in prostate MRI the separation between these zones is difficult, the term CG can be adopted to avoid erroneous identification of lesion localization [29].

Our study has some limitations. Firstly, lesion ROI may not have accurately reflected histological tumor outline. Also, we have to consider that mean ADC values in PCa may have been overestimated. Some patients underwent MRI after TRUS biopsy, which could have altered the ADC values due to the presence of residual hemorrhagic components. Although, we did not control the time between biopsy and MRI, during image analysis we were alert to avoid areas of hemorrhage on T1-w and T2-w images. Kim et al. reported that the influence of blood on ADC measurements could be ignored [30]. We used the mono-exponential model since it is widely implemented but several papers highlight the importance of employing bi-exponential, kurtosis or other more complex models for studying PCa [31,32]. Furthermore, our sample was small, especially the number of included malignant CG lesions, making the ADC values potentially less representative. Furthermore, we had to exclude 19 patients from the study, since no lesions were detected in the MP-MRI analysis. However, it is well known that MP-MRI does not have a 100% negative predictive value, especially in lesions classified with GS<7 and smaller than 0.5 cm³ [33]. In any case, only 7 of those patients were diagnosed with PCa within 6 months of scanning. The relatively large slice thickness (6mm) could have limited detectability; partial volume effects could also potentially explain why only one lesion was detected per patient while PCa is typically multifocal.

To our knowledge this is the first paper that performed ADC analysis in PCa at 3.0T, using a large combination of b-value pairs, with b-values higher than $b=1000$ s/mm² and several minimum b-values higher than $b=0$ s/mm².

4. Conclusion

Although several b-value pairs presented statistically comparable AUC, the b-value combination with highest AUC was $b=50, 2000$ s/mm² with a sensitivity, specificity and accuracy of 95.5%, 93.2% and 94.4%, respectively. Future prostate cancer studies should validate this combination by investigating ADC correlation with the GS.

Conflicts of interest: none

References

- [1] Mocikova I, Babela J, Balaz V. Prostate cancer - the role of magnetic resonance imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156(2):103–7.
- [2] Pentyala S, Whyard T, Pentyala S, Muller J, Pfail J, Parmar S, et al. Prostate cancer markers: An update. *Biomed Reports* 2016;4(2):263–8.
- [3] Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of Magnetic Resonance Imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192(3):648–58.
- [4] Aydın H, Kızılgöz V, Tekin BO. Overview of current multiparametric magnetic resonance imaging approach in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31(4):167–78.
- [5] Rais-Bahrami S, Turkbey B, Grant KB, Pinto P a, Choyke PL. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2014;15(3):387.
- [6] Bassler PJ. Inferring microstructural features and the physiological. *NMR Biomed* 1995;8(7):333–44.
- [7] Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol* 2012;22(3):703–9.
- [8] Tamada T, Kanomata N, Sone T, Jo Y, Miyaji Y, Higashi H, et al. High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS One* 2014;9(5):1–8.
- [9] Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W, et al. Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acad Radiol* 2012;19(10):1215–24.
- [10] Peng Y, Jiang Y, Antic T, Sethi I, Schmid-Tannwald C, Eggener S, et al. Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: Impact of b values. *Am J Roentgenol* 2014;202(3):247–53.
- [11] Wang X, Qian Y, Liu B, Cao L, Fan Y, Zhang JJ, et al. High-b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer at 3 T. *Clin Radiol* 2014;69(11):1165–70.

- [12] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40.
- [13] Manenti G, Nezzo M, Chegai F, Vasili E, Bonanno E, Simonetti G. DWI of prostate cancer: optimal b-value in clinical practice. *Prostate Cancer* 2014;2014:868269.
- [14] Thoeny HC, Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17(6):1385–93.
- [15] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-pearson DL, Carolina N. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves : A Nonparametric Approach. *Biometrics* 2016;44(3):837–45.
- [16] De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(2):343–51.
- [17] Kim TH, Jeong JY, Lee SW, Kim CK, Park BK, Sung HH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of insignificant prostate cancer in potential candidates for active surveillance. *Eur Radiol* 2015;25(6):1786–92.
- [18] Koo JH, Kim CK, Choi D, Park BK, Kwon GY, Kim B. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of prostate cancer: optimal B value at 3T. *Korean J Radiol* 2013;14(1):61–9.
- [19] Carbone SF, Pirtoli L, Ricci V, Carfagno T, Tini P, La Penna A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance diagnosis of local recurrences of prostate cancer after radical prostatectomy: preliminary evaluation on twenty-seven cases. *Biomed Res Int* 2014;2014: 780816.
- [20] Caivano R, Rabasco P, Lotumolo A, Cirillo P, D'Antuono F, Zandolino A, et al. Comparison between Gleason score and apparent diffusion coefficient obtained from diffusion-weighted imaging of prostate cancer patients. *Cancer Invest* 2013;31(9):625–9.
- [21] Korn N, Kurhanewicz J, Banerjee S, Starobinets O, Saritas E, Noworolski S. Reduced-FOV excitation decreases susceptibility artifact in Diffusion- Weighted MRI with endorectal coil for prostate cancer detection. *Magn Reson Imaging* 2015;33(1):56–62.

- [22] Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, et al. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. *Eur Radiol* 2012;22(8):1820–8.
- [23] Rosenkrantz AB, Triolo MJ, Melamed J, Rusinek H, Taneja SS, Deng F-M. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within Gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2015;41(3):708–14.
- [24] Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging* 2014;42(2):446–53.
- [25] Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. *NMR Biomed* 2014;27(1):25–38.
- [26] Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24(8):1929–41.
- [27] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–57.
- [28] Shah ZK, Elias SN, Abaza R, Zynger DL, DeRenne LA, Knopp M V, et al. Performance comparison of 1.5-T endorectal coil MRI with 3.0-T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Acad Radiol* 2015;22(4):467–74.
- [29] Jafar MM, Parsai A, Miquel ME. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cancer: Reported apparent diffusion coefficients, in-vitro and in-vivo reproducibility. *World J Radiol* 2016;8(1):21–49.
- [30] Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 2007;42(12):842–7.
- [31] Jambor I, Merisaari H, Aronen HJ, Järvinen J, Saunavaara J, Kauko T, et al. Optimization of b-value distribution for biexponential diffusion-weighted MR imaging of normal prostate. *J Magn Reson Imaging* 2014;39(5):1213–22.
- [32] Jambor I, Merisaari H, Taimen P, Boström P, Minn H, Pesola M, et al. Evaluation of different mathematical models for diffusion-weighted imaging of normal prostate and prostate cancer using high b-values: A repeatability study. *Magn Reson Med* 2014;73(5):1988–98.
- [33] Dianat SS, Carter HB, Macura KJ. Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2014;32(1):1–10.

2– Diffusion Kurtosis Imaging: influence of the minimum b-value on Prostate cancer assessment

Abstract

Objectives To investigate the influence of the minimum b-value in diffusion kurtosis imaging (DKI) for differentiating prostate cancer (PCa) from normal tissue. To compare the performance of DKI metrics and conventional apparent diffusion coefficient (ADC).

Materials and methods Fifty-eight patients with symptoms or diagnosis of PCa performed multiparametric magnetic resonance imaging (MP-MRI) of the prostate at 3.0T including a diffusion weighted sequence using b-values ranging 0-2000 s/mm². Mono-exponential and kurtosis models were fitted to the diffusion signal. Six different b-value combinations were used to estimate ADC while varying the minimum b-value (0,50,100,150,200,500 s/mm²) and including b-values up to 1100 s/mm². DKI-derived metrics were computed using b-values ranging from 0 to 2000 s/mm² and considering the same minimum b-values. Differences in diffusion metrics between PCa and normal tissue were assessed using the Mann-Whitney test. Differences associated to b-value combinations were tested with the Friedman test. ROC curves for each metric were compared.

Results ADC and MD were significantly lower ($p < 0.001$) and MK was significantly higher ($p < 0.001$) in PCa compared to normal tissue for all b-values combinations. MK values did not vary with b-value combination for normal tissue or PCa ($p > 0.05$); ADC and MD differed significantly between b-value combinations. The MK metric achieved the highest AUC (96.0%) and accuracy (93.8%) using all b-values (0-2000 s/mm²) but diagnostic performance was not statistically improved compared to ADC or MD.

Conclusions MK estimates were not influenced by micro-perfusion effects, contrarily to ADC and MD. Diagnostic performances of the mono-exponential and DKI models were comparable.

Keywords: ADC, MD, MK, b-value, Diffusion Weighted Imaging, Prostate cancer

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer among men in the world [1]. Nowadays, detection and characterization of prostate disease is a hot topic in the radiology community; multiparametric magnetic resonance imaging (MP-MRI) has allowed increased sensitivity, specificity and accuracy, aiding in clinical treatment decision-making [2, 3].

A prostate MP-MRI protocol typically includes Diffusion-Weighted Imaging (DWI) which provides non-invasive quantitative information on water diffusivity [4]. The apparent diffusion coefficient (ADC) is the most commonly used metric for measuring water diffusivity. The ADC is estimated by fitting a mono-exponential model to the signal intensity (SI) decay between two or more b-values; the b-value is a parameter that reflects the level of diffusion-weighting of a sequence.

The mono-exponential model has been previously applied in prostate studies, and an overlap between normal and malignant tissue ADC values has been reported [5, 6]. This may in part be related to the range of used b-values. Estimation of the ADC parameter relies on the assumption that water diffusion has a Gaussian behavior [4, 7, 8]. This is known to be applicable with b-values in the order of 1000 s/mm^2 , but many studies estimated ADC from DWI with b-values up to 2000 s/mm^2 [9–12].

For b-values between 1000 and 2000 s/mm^2 , the SI deviates from that predicted from the simple ADC model, due to the non-Gaussian diffusion behavior associated to the complex architecture of prostate tissues [13, 14]. Moreover, previous studies reported that PCa has a complex histologic composition, including benign and malignant stroma, epithelial tissue and glandular components in variable proportions [15, 16], presenting different degrees of restriction to water motion. To fully describe deviation from the Gaussian model, other mathematical models must be used [17–19]. For this reason, diffusion kurtosis imaging (DKI) may be a more appropriate model to characterize prostate tissue, since it accounts for the effect of compartmentalization and barriers, providing information about tissue heterogeneity [14, 20, 21].

DKI can be obtained from a standard DWI sequence by including at least 3 b-values, one of which higher than 1000 s/mm² to capture the deviation of SI from Gaussian behavior [7]. DKI metrics comprise the mean diffusivity (MD) and the mean kurtosis (MK) [4, 7]. The MD parameter is similar to ADC, but adjusted to non-Gaussian behavior; while MK measures the deviation from the Gaussian form, with increasing MK values describing a higher degree of deviation [4, 7]. Higher MK values are therefore expected in tissues with higher microstructural complexity within intracellular and extracellular compartments and increased interfaces, such as malignant prostate tissues [13, 22–24].

Previous studies have already compared the mono-exponential and kurtosis models in the assessment of PCa with inconsistent results regarding the added value of DKI [12, 17–19, 22]. Such inconsistencies between studies could partly be related to differences in the choice of included b-values. Furthermore, it is well known that ADC measurements in prostate tissues are influenced by micro-perfusion effects when low b-values are used [25]. Although the DKI model is known for requiring high b-values to capture the SI non-Gaussian behavior, and even if for these b-values such effects should be negligible, the impact of micro-perfusion in the lower included b-values must be acknowledged. Previous prostate DKI studies did not consider this effect, which can potentially also influence DKI-derived metrics, affecting the tissue differentiation capabilities of these metrics. Therefore, the purpose of our study was to investigate the influence of the minimum b-value included when fitting the kurtosis model both on the derived diffusion metrics and on their diagnostic performance regarding tissue differentiation. Diagnostic performance of the DKI metrics was also compared with that achieved using the mono-exponential model.

Materials and methods

Subjects and lesions

This retrospective study enrolled one-hundred and ten male patients, from October of 2013 to July of 2015, with symptoms highly suggestive of PCa or PCa diagnosis and clinical indication to perform pelvic MRI. The study was

approved by the Hospital Ethics Committee and all patients gave written informed consent (reference number 251/12(190-DEFI/195-CES)).

All the patients presented increased prostate specific antigen (PSA) values (>4 ng/ml). Patients exclusion criteria were: a) prior surgery, hormonal or radiation therapy before MP-MRI (n= 15); b) histological results for PCa remained negative within the period up to 6 months following MRI examination, even if suspected areas had been identified in MRI (n=28); and c) diffusion images with artifacts that made analysis unfeasible (n=9).

The final number of patients was reduced to 58 (average age of 64, age range: 45-76 years old). Pathologic confirmation of PCa was made by transrectal ultrasound (TRUS) biopsy (n=21), or prostatectomy (n=37), using the Gleason score (GS) classification.

MR equipment and image acquisition protocol

All pelvic MRI examinations, focused on the prostate gland, were done using a 3T MR scanner (Achieva TX with Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands) and a 32-channel phased-array coil.

Prior to the dynamic contrast-enhanced (DCE) sequence, DWI was acquired with a single-shot spin-echo echo-planar imaging (SS-SE-EPI) sequence, with spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR) as fat suppression and parallel imaging factor 2. For each b-value sensitizing diffusion gradients were applied in the -x, -y and -z directions to generate 3-scan trace images. Table 1 presents the main parameters in sequential order of the scanning protocol.

	T2-W TSE	T2-W TSE	T2-W TSE	T2-W TSE	T1-W TSE	DWI SS-SE-EPI	DCE FFE T1
Planes	Sagittal	Axial	Coronal	Axial	Axial	Axial	Axial
FOV (mm)	140	140	140	260	220	375	160
TR (ms)	4000	4000	4000	4722	589	3258	6.4
TE (ms)	140	100	100	140	20	66	3.2
Fat-suppression	-	-	-	SPIR	-	SPIR	Fatsat
Matrix	232x200	200x200	200x200	432x400	316x269	124x100	160x160
Voxel (mm³)	0.6x0.6x3.5	0.7x0.7x3	0.7x0.7x3	0.6x0.65x3.5	0.7x0.8x3.5	3x3x6	1x1x3
Slice thickness(mm)	3.5	3	3	3.5	3.5	6	3
NEX	2	2	2	2	2	2	3
b-values (s/mm²)	-	-	-	-	-	0,50,100,150,200,500,800,1100,1400,1700,2000	-

Table 1 MRI Protocol parameters

Note: weighted (w); turbo spin-echo (TSE); spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR); single-shot spin-echo echo-planar imaging (SS-SE-EPI); dynamic contrast-enhanced fast field echo (DCE FFE).

Image analysis

Prostate MR examinations were evaluated by a radiologist with more than 5 years of experience in prostate MRI imaging who localized and described the lesions combining information from the MP-MRI according to the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS-v 2) [16].

Based on the clinical MRI report, the visual inspection of morphologic images, dynamic contrast-enhanced (DCE), DWI and the reported histological results, two researchers with training in prostate MR imaging (both with more than 5 years of experience), identified in consensus, a single dominant PCa lesion per patient for further analysis. The index lesion was select based on the

histological report, considering the lesion's highest dimension (minimum size of 7 mm) and the highest GS classification. When multiple lesions were present and referenced with the same GS classification the one with the largest dimension was selected as the target lesion.

Delineation of a region-of-interest (ROI) of the index lesion, identified as an area that visually depicted increased SI, was performed at DWI image b2000 s/mm², taking into account the histological report from prostatectomy or systematic TRUS-biopsy. The slice that better depicted the PCa lesion, corresponding to its largest dimension, was chosen. The ROI was copied to the other DW images. Hemorrhagic areas were avoided in DWI, through the analysis of T1-weighted (T1-w) images.

For healthy glandular tissue, ROI with a fixed size of 21.75 mm² were drawn in T2-w images in the peripheral zone (PZ) and in the transition zone (TZ) by identifying visually an area that depicted normal signal intensity and then transferred to DW images, avoiding areas with hemorrhage and malignant or benign lesions. To exclude MRI-occult lesions, the histological report was considered in ROI delineation. For each b-value, mean SI and standard deviation (SD) were recorded in healthy tissue (PZ and TZ) and PCa lesions.

In order to evaluate if signal-to-noise ratio (SNR) in the high b-value image was sufficient to accurately estimate the DKI metrics, SNR was calculated at b2000 s/mm² for lesions and prostate healthy tissue. Since parallel imaging was employed, the noise distribution was spatially varying and it was not possible to estimate the noise from an ROI placed in the image background [26]. The noise was estimated from the signal variation within the bilateral internal obturator muscle; this relied on the assumptions that as this muscle is located in close proximity to the prostate, noise amplification from parallel imaging reconstruction should be similar in both, and that the muscular tissue is more likely to remain homogenous. The SNR was hence estimated as the ratio between the mean SI of the ROI in lesions or healthy tissue (PZ and TZ separately) and the standard deviation (SD) of the SI within a fixed size ROI of 21.75 mm² in the bilateral internal obturator muscle, using the equations [5]:

$$SNR_{\text{lesion}} = SI_{\text{lesion}} / \sigma \quad \text{Equation 1}$$

and

$$SNR_{\text{healthy tissue}} = SI_{\text{healthy tissue}} / \sigma \quad \text{Equation 2}$$

where SI_{lesion} is the mean SI in PCa, $SI_{Healthy\ tissue}$ is the mean SI in normal tissue in PZ or TZ and, as explained, the noise σ was estimated from the standard deviation of the SI in the bilateral obturator muscle.

To estimate DWI derived metrics for both models, the first step was to calculate the logarithm of the SI for each b-value. To estimate ADC values, a mono-exponential model was then used to fit SI decay using b-values ranging from 0 to 1100 s/mm². To evaluate the impact of micro-perfusion, multiple fits were performed while varying the minimum b-value resulting in six different b-value combinations (0-1100, 50-1100, 100-1100, 150-1100, 200-1100 and 500-1100) s/mm², using the following equation [27]:

$$\ln[S(b)] = \ln[S(0)] - bADC \quad \text{Equation 3}$$

where $S(b)$ and $S(0)$ are the SI at the echo time for a diffusion sensitizing value b , and a b-value of 0 s/mm², respectively.

Similarly, DKI parameters were estimated using b-values ranging from 0 to 2000 s/mm² by fitting the SI decay and changing the minimum b-value included in the fitting procedure, resulting in six different b-value combinations (0-2000 , 50-2000 , 100-2000, 150-2000, 200-2000 and 500-2000) s/mm², using the following equation [27]:

$$\ln[S(b)] = \ln[S(0)] - bMD + \frac{1}{6}b^2MD^2 MK \quad \text{Equation 4}$$

where MD is the mean diffusivity and MK is the mean kurtosis. The fits were performed using Microsoft Office Excel (2013).

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program version 20.0 was used for statistical analysis. A descriptive analysis was performed for each ROI.

The average SNR and its standard deviation were calculated for PCa lesions, normal PZ and TZ tissues.

Mean and standard deviation values of the ADC, MD and MK were estimated for pathological and normal tissue for each b-value combination. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the data.

Since the data did not follow a normal distribution, the Mann-Whitney test was used to evaluate differences for each metric between PCa and normal tissue globally and by localization, for each b-value combination. Overall differences between b-value combinations for each metric were assessed using the Friedman non-parametric repeated measures analysis of variance test.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were carried out and the areas under the curve (AUC) were estimated for each metric considering each b-value combination. The respective cut-off values were calculated to evaluate the diagnostic performance in the differentiation between normal and PCa tissue, attending to lesion localization, considering Youden statistics and the minimal distance between the ROC curve and the ideal point of coordinates (0, 1). Comparison of ROC curves was done according to the method of Delong et al.[28] using MedCalc software version 17 (Medcalc Software, Ostend, Belgium). A p-value lower than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Subject and lesion characterization

The final sample included 58 patients; a single target lesion which had been classified as PCa was selected per patient. Forty-seven lesions were localized in the PZ, 7 in the TZ and 4 involved both regions. For 37 lesions, histological results were obtained by prostatectomy (4 in the TZ, 31 in the PZ and 2 in both areas). For the remaining 21 lesions, histology was obtained by TRUS biopsy.

The lesions' GS were 3+3 (n=7), 3+4 (n=18), 4+3 (n=20), 4+4 (n=5), 4+5 (n=7) and 5+5 (n=1). For lesions localized in the PZ region GS classifications were 3+3 (n=4), 3+4 (n=16), 4+3 (n=16), 4+4 (n=4), 4+5 (n=6) and 5+5 (n=1). For the four lesions localized between PZ and TZ, GS were 4+3 (n=3) and 4+5 (n=1). Only 7 lesions were localized in the TZ portion; for these lesions, GS were 3+3 (n=3), 3+4 (n=2), 4+3 (n=1) and 4+4 (n=1).

Figure 1 illustrates a case of a 65-year-old patient with PCa and includes different types of images: T2-w (Fig.1a), DWI with b-value of 1100 s/mm² (Fig.1b), DWI with b-value of 2000 s/mm² (Fig.1c) and ADC map estimated with b-value ranging from 200-1100 s/mm² (Fig.1d).

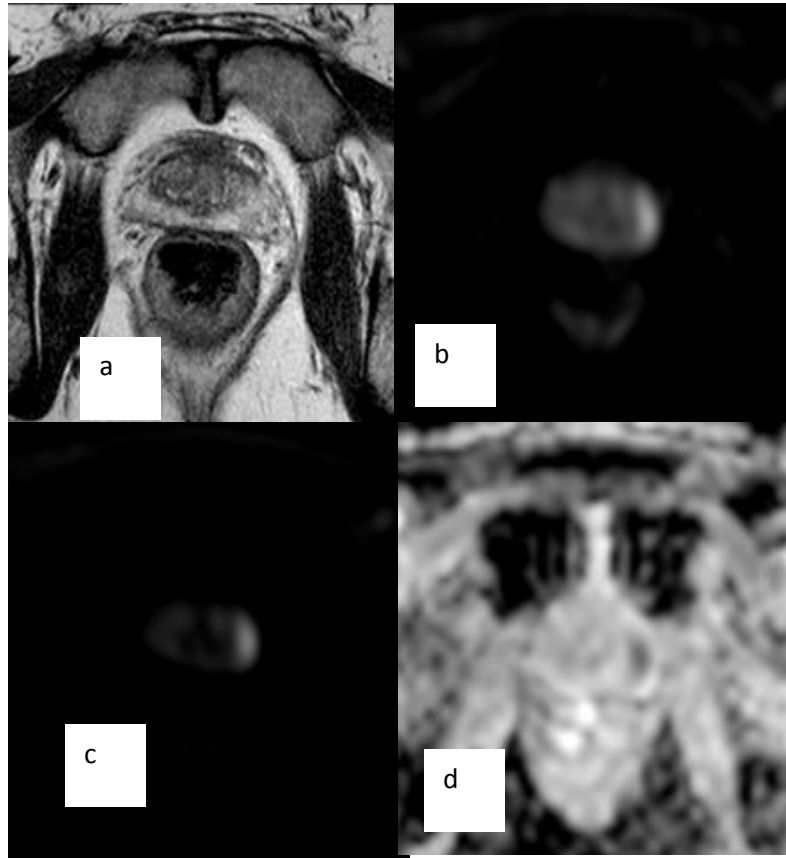


Fig. 1 A 65-year-old patient with a GS of 3+4 prostate cancer in the left PZ. (a) T2-w image shows a hypointense signal area in the left PZ; (b) DW image with a b-value of 1100 s/mm²; (c) DW image with a b-value of 2000 s/mm² showing a hyperintense signal area corresponding to the tumor; (d) ADC map estimated from 200-1100 s/mm² shows a hypointense region, confirming the presence of the lesion (ADC value of 0.78×10^{-3} mm²/s). MD estimated from b-values ranging from b-value 200-2000 s/mm² was 1.10×10^{-3} mm²/s and MK estimated from b-values ranging from 0-2000 s/mm² was 1.11.

SNR, ADC, MD and MK values by tissue type

At b2000 s/mm² SNR values were 29 ± 13 for PCa lesions, 16 ± 8 for both normal tissues in PZ and in TZ regions.

Mean ADC, MD and MK values for PCa and healthy tissue for the different b-value combinations are summarized in Table 2.

For all b-value combinations, ADC and MD values were significantly lower in PCa than in healthy tissue ($p < 0.001$). Conversely, MK values were significantly higher in PCa than in normal glandular tissue ($p < 0.001$), as observed in Table 2.

Table 2 ADC, MD and MK values of PCA and normal tissues for each b-value combination

Metric	b-value combinations (s/mm ²)	Pca			Healthy tissue			p-value**
		Global (Mean \pm SD)	PZ (Mean \pm SD)	TZ (Mean \pm SD)	Global (Mean \pm SD)	PZ (Mean \pm SD)	TZ (Mean \pm SD)	
ADC*	0-1100	0.978 \pm 0.199	0.982 \pm 0.213	0.962 \pm 0.141	1.409 \pm 0.150	1.482 \pm 0.210	1.336 \pm 0.174	<0.001
	50-1100	0.936 \pm 0.195	0.941 \pm 0.207	0.914 \pm 0.159	1.361 \pm 0.147	1.434 \pm 0.205	1.289 \pm 0.171	<0.001
	100-1100	0.917 \pm 0.192	0.922 \pm 0.203	0.893 \pm 0.160	1.337 \pm 0.143	1.408 \pm 0.202	1.265 \pm 0.167	<0.001
	150-1100	0.892 \pm 0.186	0.897 \pm 0.197	0.867 \pm 0.163	1.309 \pm 0.139	1.380 \pm 0.197	1.239 \pm 0.164	<0.001
	200-1100	0.860 \pm 0.176	0.866 \pm 0.184	0.831 \pm 0.167	1.269 \pm 0.136	1.340 \pm 0.197	1.198 \pm 0.163	<0.001
	500-1100	0.752 \pm 0.170	0.756 \pm 0.177	0.737 \pm 0.166	1.134 \pm 0.148	1.189 \pm 0.226	1.079 \pm 0.153	<0.001
MD*	0-2000	1.281 \pm 0.282	1.309 \pm 0.291	1.198 \pm 0.210	1.840 \pm 0.241	1.963 \pm 0.332	1.718 \pm 0.269	<0.001
MK		1.069 \pm 0.209	1.057 \pm 0.222	1.113 \pm 0.168	0.730 \pm 0.079	0.708 \pm 0.100	0.752 \pm 0.113	<0.001
MD*	50-2000	1.224 \pm 0.282	1.253 \pm 0.289	1.129 \pm 0.232	1.782 \pm 0.241	1.910 \pm 0.330	1.656 \pm 0.272	<0.001
MK		1.069 \pm 0.215	1.057 \pm 0.229	1.114 \pm 0.173	0.729 \pm 0.082	0.711 \pm 0.102	0.747 \pm 0.132	<0.001
MD*	100-2000	1.212 \pm 0.283	1.241 \pm 0.289	1.113 \pm 0.237	1.772 \pm 0.241	1.902 \pm 0.332	1.642 \pm 0.277	<0.001
MK		1.070 \pm 0.216	1.057 \pm 0.230	1.112 \pm 0.171	0.726 \pm 0.089	0.711 \pm 0.101	0.756 \pm 0.111	<0.001
MD*	150-2000	1.193 \pm 0.281	1.222 \pm 0.285	1.090 \pm 0.246	1.759 \pm 0.241	1.893 \pm 0.337	1.625 \pm 0.284	<0.001
MK		1.072 \pm 0.218	1.062 \pm 0.236	1.109 \pm 0.167	0.724 \pm 0.099	0.711 \pm 0.099	0.755 \pm 0.110	<0.001
MD*	200-2000	1.172 \pm 0.272	1.200 \pm 0.274	1.061 \pm 0.261	1.739 \pm 0.241	1.885 \pm 0.361	1.593 \pm 0.295	<0.001
MK		1.073 \pm 0.220	1.064 \pm 0.236	1.100 \pm 0.162	0.730 \pm 0.080	0.710 \pm 0.098	0.756 \pm 0.112	<0.001
MD*	500-2000	1.089 \pm 0.319	1.085 \pm 0.336	1.117 \pm 0.300	1.662 \pm 0.324	1.824 \pm 0.476	1.500 \pm 0.357	<0.001
MK		1.070 \pm 0.260	1.090 \pm 0.280	1.000 \pm 0.170	0.730 \pm 0.090	0.713 \pm 0.125	0.749 \pm 0.125	<0.001

*($\times 10^{-3}$ mm²/s)

**Mann-Whitney test between PCa and healthy tissue (Global Pca Vs Global Healthy tissue; Pca PZ Vs Healthy tissue PZ; Pca TZ Vs Healthy tissue TZ;

When using the DKI model to compare between different b-value combinations, in both normal and malignant tissue, MK values did not show any significant difference ($p > 0.05$); however post-hoc analysis revealed several differences for MD. The comparisons for which significant differences were found in both normal and malignant tissue for MD are highlighted in bold in Table 3.

Table 3 MD comparison between different b-value combinations

Comparison of b-value combinations*	p-value**	
	Normal tissue	Malignant tissue
<i>0 – 2000 Vs 50 - 2000</i>	<0.001	<0.001
<i>0 – 2000 Vs 100 - 2000</i>	<0.001	<0.001
<i>0 – 2000 Vs 150 - 2000</i>	<0.001	<0.001
<i>0 – 2000 Vs 200 - 2000</i>	<0.001	<0.001
<i>0 – 2000 Vs 500 - 2000</i>	<0.001	<0.001
<i>50 – 2000 Vs 150 - 2000</i>	>0.05	<0.001
<i>50 – 2000 Vs 200 - 2000</i>	<0.001	<0.001
<i>50 – 2000 Vs 500 - 2000</i>	<0.05	>0.05
<i>100 – 2000 Vs 200 - 2000</i>	<0.05	<0.05

*(s/mm²)

**Friedman test

The MD estimated from b-value combination 0 - 2000 s/mm² was significantly different from all the others. The MD estimated from 50 - 2000 s/mm² was different from that estimated from 200 - 2000 s/mm² in both tissue types. Differences in MD were also found in both cases when comparing between values derived from the 100 - 2000 s/mm² or 200 - 2000 s/mm² b-value ranges.

Table 4 presents the p-values for the comparisons between b-value combinations that evidenced significant differences in ADC values for normal and/or malignant tissue.

Table 4 ADC comparison between the different b-value combinations

Comparison of b-value combinations*	p-value**	
	Normal tissue	Malignant tissue
<i>0 - 1100 Vs 50 - 1100</i>	>0.05	<0.05
<i>0 - 1100 Vs 100 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>0 - 1100 Vs 150 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>0 - 1100 Vs 200 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>0 - 1100 Vs 500 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>50 - 1100 Vs 150 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>50 - 1100 Vs 200 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>50 - 1100 Vs 500 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>100 - 1100 Vs 150 - 1100</i>	>0.05	<0.001
<i>100 - 1100 Vs 200 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>100 - 1100 Vs 500 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>150 - 1100 Vs 500 - 1100</i>	<0.001	<0.001
<i>200 - 1100 Vs 500 - 1100</i>	<0.05	>0.05

*($\times 10^{-3}$ mm²/s)

**Friedman test

For all but two of the possible b-value comparisons (50-1100 vs 100-1100 and 150-1100 vs 200-1100 s/mm²) differences in ADC values were found for at least one of the two tissue types (normal or PCa). This observation is consistent with previous knowledge that the ADC is clearly altered by the inclusion of lower b-values [4, 29].

The AUC, cut-offs values and diagnostic performance for each b-value combination and respective metric are summarized in Table 5.

Table 5 Receiver Operating Characteristic Analysis by b-value combination for ADC, MD and MK to discriminate PCa from normal tissue

Metric	b-value combination (s/mm ²)	AUC (%)	p-value	Cut-off	Diagnostic Performance (%)		
					Sensitivity	Specificity	Accuracy
ADC*	0-1100	94.7	0.021	1.235	87.9	93.1	90.5
	50-1100	94.8	0.021	1.225	93.1	87.9	90.5
	100-1100	94.9	0.021	1.185	93.1	89.7	91.4
	150-1100	95.2	0.021	1.155	93.1	89.7	91.4
	200-1100	96.0	0.018	1.105	91.4	91.4	91.4
	500-1100	94.5	0.020	1.002	93.1	84.5	88.8
MD*	0-2000	93.2	0.025	1.504	82.8	96.6	89.7
MK		96.0	0.019	0.820	92.9	94.6	93.8
MD*	50-2000	93.3	0.025	1.605	93.1	84.5	88.8
MK		95.8	0.020	0.822	92.9	94.6	93.8
MD*	100-2000	93.4	0.025	1.605	94.8	82.8	88.8
MK		95.8	0.020	0.822	92.9	94.6	93.8
MD*	150-2000	93.7	0.025	1.595	94.8	82.8	88.8
MK		95.7	0.020	0.824	92.9	94.6	93.8
MD*	200-2000	94.5	0.025	1.515	91.4	87.9	89.7
MK		95.6	0.020	0.823	92.9	92.9	92.9
MD*	500-2000	90.0	0.030	1.321	79.3	91.4	85.4
MK		94.8	0.031	0.820	92.9	91.1	92.0

*($\times 10^{-3}$ mm²/s)

Considering all the b-value combinations, MK and ADC achieved the highest AUC (96%) using the b-value combinations 0-2000 s/mm² and 200-1100 s/mm², respectively. MK demonstrated the highest accuracy (93.8%) whenever the minimum b-value was lower or equal to 150 s/mm². The b-value combination that achieved the highest AUC (94.5%) for MD was 200-2000 s/mm².

Figure 2 shows the ROC curves for ADC, MD and MK, derived from different b-value combinations for each model. No significant differences between ROC curves were found for any of the diffusion metrics ($p > 0.05$).

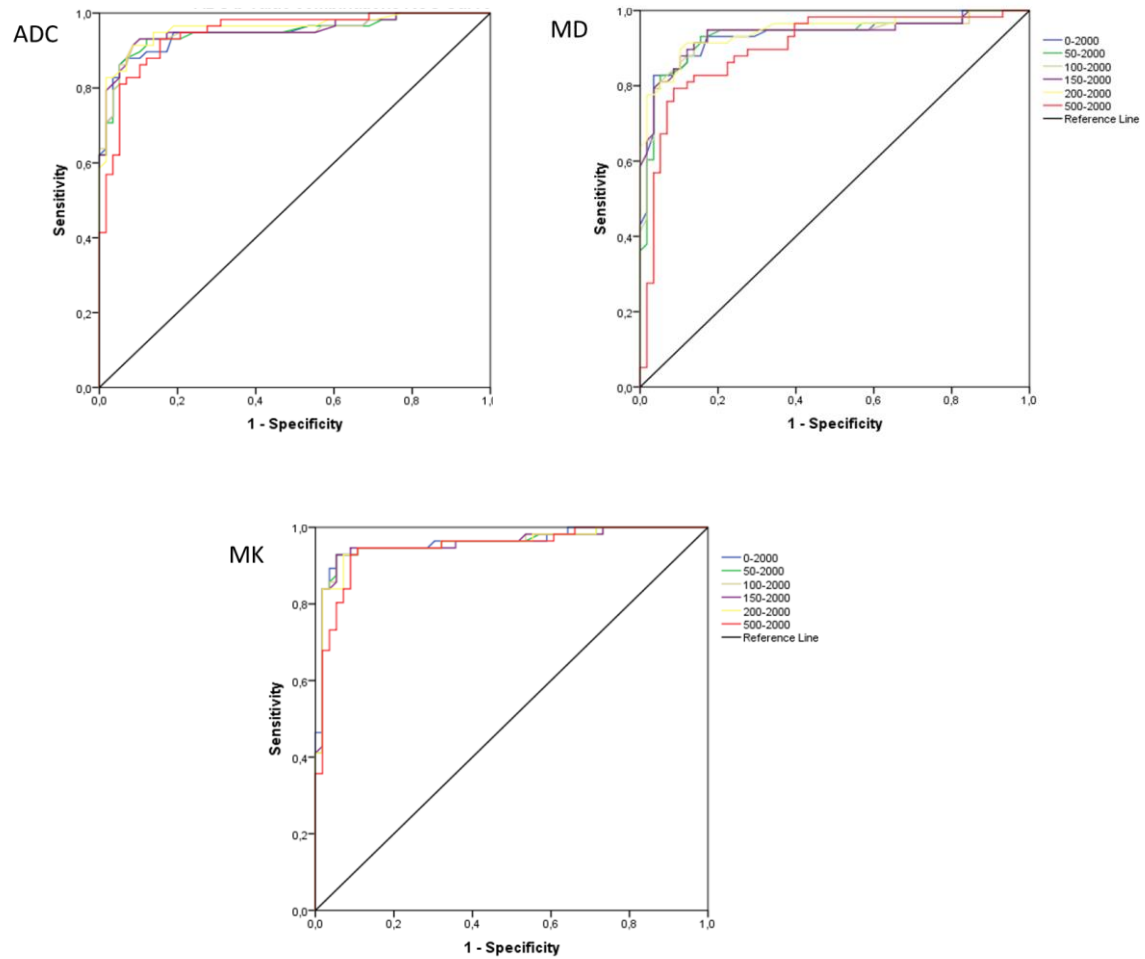


Fig. 2 ROC curves for the different b-value combinations calculated for each DWI model by metric for discriminating between PCa and normal tissue: a) using the ADC; b) for MD; c) for MK.

Figure 3 presents the boxplots for PCa and normal tissue and the respective cutoff values estimated for the b-value combinations presenting higher AUC for ADC (200-1100 s/mm²), MD (200-2000 s/mm²) and MK (0-2000 s/mm²), respectively.

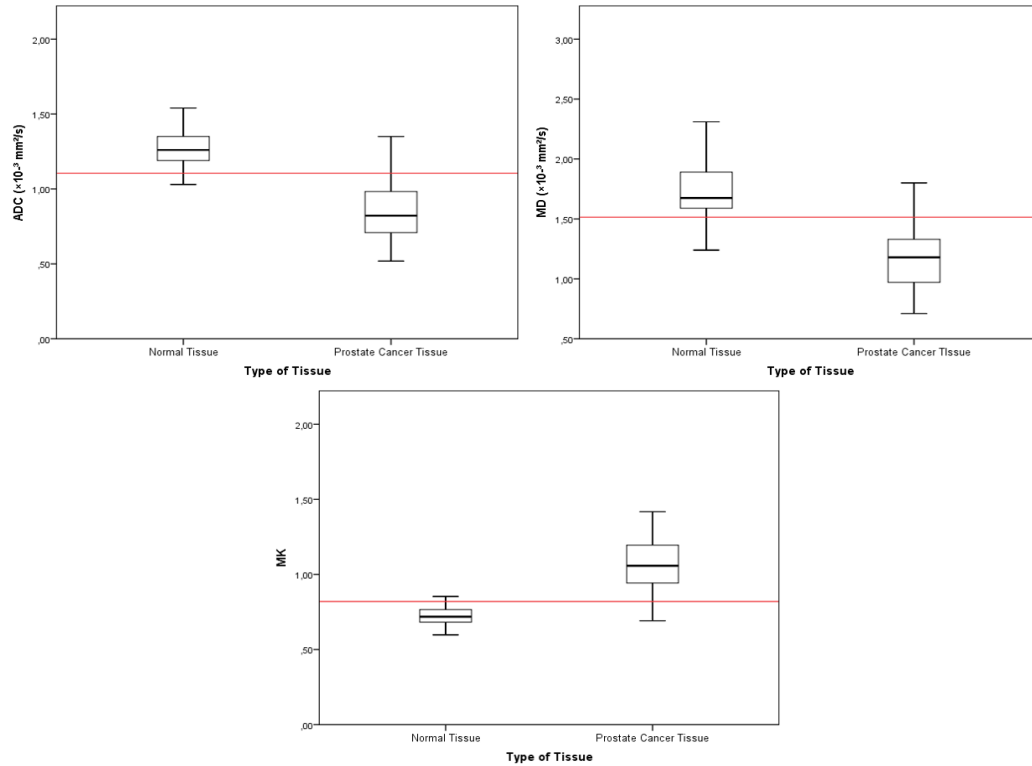


Fig. 3 Boxplots for normal and prostate cancer tissues. a) ADC derived from b-value combination 200-1100 s/mm²; b) MD derived from the b-value combination 200-2000 s/mm²; and c) MK estimated from the b-value combination 0-2000 s/mm². The horizontal red lines represent the corresponding cutoff values for distinguishing normal from malignant tissue.

Discussion

In the present study we applied the mono-exponential model to describe the SI decay in DWI with b-values ranging from 0 to 1100 s/mm², while the DKI model was applied with b-values ranging from 0 to 2000 s/mm². Six different b-value combinations were used to evaluate the impact of the lowest b-value included in the fit for both DWI models.

Similarly to previous studies [14, 20-22], we found lower ADC and MD values and higher MK values in PCa when compared to normal tissue. In our study, mean ADC, MD and MK for PCa considering all the b-value combinations ranged from $0.752\text{-}0.978 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.089\text{-}1.281 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, and $1.069\text{-}1.073$, respectively, and were comparable to equivalent values reported in the literature [14, 17, 19, 20, 22, 23]. Also the ADC and MD were found to vary

significantly with the minimum b-value included in the fitting procedure, which was expected due to the previously reported impact of micro-perfusion effects [7]. On the contrary, MK was stable regardless of the used b-value combination, indicating that this parameter is not affected by micro-perfusion effects, essentially providing microstructural information. This observation also suggests that MK could be more appropriate for comparisons between studies performed with different ranges of b-values.

Several research groups have compared the diagnostic performance of the mono-exponential and DKI models with inconsistent results, with some studies suggesting that DKI has increased value, through MK, when compared to ADC [18, 19, 22], and others showing a similar performance for both models [12, 17, 20, 30]. A previous retrospective study developed by Rosenkrantz et al. [20] used a DWI sequence with five b-values (0, 500, 1000, 1500 and 2000 s/mm²), reporting an AUC of 93.0%, 95.0% and 98.0% for ADC, MD and MK, respectively, with no significant differences between diffusion metrics. The cutoffs were 0.99×10^{-3} mm²/s, 2.0×10^{-3} mm²/s and 0.66 for ADC, MD and MK, while sensitivity and specificity were 78.5% and 95.7% (ADC), 83.5% and 95.7% (MD), and 93.3% and 95.7% (MK), respectively. MK exhibited a higher sensitivity compared to ADC but the latter metric was estimated including also very high b-values (1500 and 2000 s/mm²) for which the SI decay is no longer mono-exponential [31, 32].

In our study, for the b-value combination 200-1100 s/mm², an AUC of 96% was achieved for ADC corresponding to sensitivity, specificity and accuracy of 91.4% (identical in all three cases). Regarding the DKI model, the highest AUC for MD was 94.5% for the b-value combination 200-2000 s/mm² resulting in sensitivity, specificity and accuracy of 91.4%, 87.9% and 89.7%, respectively. As for MK, the b-value combination with larger AUC (96%) was 0-2000 s/mm² with sensitivity, specificity and accuracy of 92.4%, 94.6% and 93.8%, respectively. Similarly to other studies, we also did not find significant differences in AUC between the diffusion metrics [20, 30].

The fitting to the SI decay including high b-values (up to 2000 s/mm²) can be found in the literature for both models [18, 19, 23, 33]. This is despite the fact that b-values of the order of 2000 s/mm² are known not to be appropriate for ADC fitting, since the SI decay no longer follows a mono-exponential curve [12].

The use of such b-values for estimating ADC should affect its diagnostic performance. In fact, as suggested by Tamada et al. [12], the slightly lower AUC reported by Rosenkrantz et al. [20] for ADC compared to MK is likely to have been caused by the use of high diffusion-weightings in the ADC estimate.

In our study and considering all investigated b-value combinations, MK presented a similar diagnostic performance compared to that reported by Rosenkrantz [20], although our values were slightly lower (our study: AUC 96%, sensitivity 92.4%, specificity 94.6% vs Rosenkrantz's study: AUC 98%, sensitivity 93.3%, specificity 95.7%). A potential source for these disparities is the difference in the type of studied lesions and their localization, as Rosenkrantz et al. only evaluated lesions in the PZ region [20]. This is relevant since previous studies have shown that setting an ADC cutoff is more difficult in the TZ region [34–36]. Normal tissue in this region typically presents higher MK and lower ADC/MD values compared to normal PZ, approaching PCa values and thus reducing the ability to distinguish between PCa and normal TZ [4, 19].

Regarding the impact of micro-perfusion effects on the AUC, we found no statistically significant differences between b-value combinations for any of the diffusion metrics. Although MK did not vary with the minimum b-value, a trend for a reduction in the corresponding AUC was found with a decreasing number of included SI points in the fitting procedure. This may be related to increased noise in the MK estimate as the number of images used for the fitting was reduced.

Another study developed in a 1.5T equipment coupled with an endorectal coil with a DWI sequence using 13 b-values (0, 50, 100, 150, 200, 250, 400, 650, 800, 1000, 1400, 1800, 2300 s/mm²) compared 3 different b-value ranges in ADC and DKI calculations [18]. The authors concluded that the used b-value combination affects the estimated metrics and their diagnostic performance. The metric that achieved highest AUC was MK (87%) when including the highest b-values. However, as they used a 1.5 T system and as the achieved SNR also decreases with b-value, this may explain the lower AUC value obtained for MK compared to other studies performed at 3.0T (98% by Rosenkrantz et al. [20], 90.2% by Tamada et al. [12] and 96% in our study).

Another factor that could influence the diagnostic performance of the DWI metric results is related to the GS classification of the lesions included. Higher

GS are associated to lower ADC values than that of tumors classified with lower GS [37–39]. This means that if a high proportion of lesions with elevated GS is present in a sample, the ability to discriminate between normal and malignant tissue is increased. In our sample the number of lesions classified with GS 6 was 7/58~12%, lower than in other studies: in Rosenkrantz et al. study [20] the number of lesions with GS 6 was 58% and in Tamada et al. study [12] was 25%.

A multifocal presentation is a frequent finding in PCa [40, 41]. Here, we chose to analyze only the PCa index lesion in each patient, since these lesions are considered the main drivers for tumor progression [40, 41]. The used selection criteria also made its identification for analysis simpler as MP-MRI displays a higher accuracy for index lesion detection compared to other secondary lesions [42]. Furthermore, by choosing the largest lesion, the probability of matching the locations of the imaging ROI and collected histological samples should be improved. Moreover it is well known that MP-MRI does not have a 100% negative predictive value, especially in the detection of lesions classified with $GS < 7$ and smaller than 0.5 cm^3 [43]. Index lesions are also expected to present higher rates of growth and angiogenesis processes compared to secondary lesions; since increased angiogenesis should lead to larger micro-perfusion effects, the choice of minimum b-value is particularly relevant for this type of lesions.

The use of higher b-values is associated with decreased SNR values which could lead to underestimated DWI derived metrics and lower diagnostic performances [8]. Despite the inherent loss in SNR associated with high b-values, in our study SNR values at $b2000 \text{ s/mm}^2$ for PCa and normal tissue were acceptable and enabled to obtain a high diagnostic performance for the DKI metrics, with AUC values similar to other studies [12, 20]. The combined use of a 3T equipment, a short TE and a 32-channel receiver coil increase the achievable SNR.

It is important to bear in mind that the ROI demarcation methodology is also likely to influence the obtained DWI metrics. The methodology used in this study was similar to that adopted by Tamada et al. study [12]. ROI lesion demarcation was performed in DW images at $b2000 \text{ s/mm}^2$ to increase tumor conspicuity and avoid T2 shine-through effects. The reason for this choice is that at this b-value the area of the lesion corresponding to the strongest

restriction to water diffusion is highlighted while complete background suppression occurs.

The comparable diagnostic performance of both diffusion models suggests that the standard mono-exponential model could be sufficient in clinical practice to distinguish normal from PCa tissues. Similar results were reported by Rosenkrantz et al [20] and Tamada et al. [12].

Advantages in using the standard DWI model would be to avoid the acquisition of high b-value images, enabling shorter echo times, resulting in improved SNR, and enabling shorter acquisition times. Furthermore, fitting to the DKI model is not widely implemented in clinical practice.

Although the effects of micro-perfusion are well known and recent recommendations pointed out to exclude b-values lower than 50-100 s/mm² from ADC analysis [16], to our knowledge this is the first study that systematically analyzed the influence of low b-values in estimates of DKI-derived metrics.

Our study has some limitations. Firstly, lesion ROI may not have accurately reflected the tumor outline on histology, especially in the lesions that were confirmed by TRUS biopsy, since this method brings uncertainty in histology due to sampling error. In addition, we did not control for the time between biopsy and MRI, but we were alert to haemorrhagic areas on T1-w images when performing image analysis. The slice thickness (6 mm) of DWI may have limited lesion detection. Additionally, our sample size was small, making the diffusion metric analysis more challenging. In any case, the obtained results are in agreement with those recently reported by Tamada et al. [12] using a larger sample size.

Conclusion

MK did not seem to be influenced by micro-perfusion effects when including low b-values contrarily to ADC and MD. Although the diagnostic performance of DKI was not statistically improved in comparison to the mono-exponential model, the stability of MK could be beneficial in clinical practice, particularly as

follow-up studies performed in different centers may not always use the same minimum b-values in DWI acquisitions.

Compliance with Ethical Standards

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Torre L a., Bray F, Siegel RL, et al. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 65:87–108.
2. Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M (2015) The current status of MRI in prostate cancer. Clinical 44:225–230.
3. Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, et al. (2016) Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Prostate Cancer. CA Cancer J Clin 66:326–336.
4. Vargas HA, Lawrence EM, Mazaheri Y, Sala E (2014) Updates in advanced diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of prostate cancer. World J Radiol 7:184–188.
5. Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K (2008) High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio. Magn Reson Med Sci 7:93–99.

6. Soylu FN, Eggener S, Oto A (2012) Local staging of prostate cancer with MRI. *Diagnostic Interv Radiol* 18:365–73.
7. Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, et al. (2015) Body diffusion kurtosis imaging: Basic principles, applications, and considerations for clinical practice. *J Magn Reson Imaging* 42:1190–1202.
8. Jie C, Rongbo L, Ping T (2014) The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 24:1929–1941.
9. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC (2012) Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 61:326–340.
10. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, et al. (2012) Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²). *J Magn Reson imaging* 36:198–205.
11. Peng Y, Jiang Y, Antic T, et al. (2014) Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: Impact of b values. *Am J Roentgenol* 202:247–253.
12. Tamada T, Prabhu V, Li J, et al. (2017) Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness-Comparison between Conventional and Kurtosis Models. *Radiology* 284:100–108.
13. Wang Q, Li H, Yan X, et al. (2015) Histogram analysis of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging in differentiation of pathologic Gleason grade of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 33:1–10.
14. Tamura C, Shinmoto H, Soga S, et al. (2014) Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 40:723–9.
15. Bhavsar A, Verma S (2014) Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int* 2014:728539.
16. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. (2016) PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 69:16–40.

17. Quentin M, Blondin D, Klasen J, et al. (2012) Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. *Magn Reson Imaging* 30:1468–74.
18. Mazzoni LN, Lucarini S, Chiti S, et al. (2014) Diffusion-weighted signal models in healthy and cancerous peripheral prostate tissues: comparison of outcomes obtained at different b-values. *J Magn Reson Imaging* 39:512–508.
19. Jambor I, Merisaari H, Taimen P, et al. (2014) Evaluation of different mathematical models for diffusion-weighted imaging of normal prostate and prostate cancer using high b-values: A repeatability study. *Magn Reson Med* 73:1988–1998.
20. Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, et al. (2012) Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer. *Radiology* 264:126–35.
21. Suo S, Chen X, Wu L, et al. (2014) Non-Gaussian water diffusion kurtosis imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 32:421–427.
22. Rosenkrantz AB, Prabhu V, Sigmund EE, et al. (2013) Utility of diffusional kurtosis imaging as a marker of adverse pathologic outcomes among prostate cancer active surveillance candidates undergoing radical prostatectomy. *Am J Roentgenol* 201:840–846.
23. Toivonen J, Merisaari H, Pesola M, et al. (2015) Mathematical models for diffusion-weighted imaging of prostate cancer using b values up to 2000 s/mm²: Correlation with Gleason score and repeatability of region of interest analysis. *Magn Reson Med* 74:1116–24.
24. Zhang YD, Wang Q, Wu CJ, et al. (2015) The histogram analysis of Diffusion-Weighted intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging for differentiating the gleason grade of prostate cancer. *Eur Radiol* 25:994–1004.
25. Shinmoto H, Tamura C, Soga S, et al. (2012) An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 199:W496–500.
26. Reeder SB, Wintersperger BJ, Dietrich O, et al. (2005) Practical approaches to the evaluation of signal-to-noise ratio performance with parallel

imaging: Application with cardiac imaging and a 32-channel cardiac coil. *Magn Reson Med* 54:748–754. doi: 10.1002/mrm.20636

27. Yablonskiy D a, Sukstanskii AL (2010) Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. *NMR Biomed* 23:661–81.

28. Delong ER, Delong DM, Clarke-pearson DL, Carolina N (2016) Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves : A Nonparametric Approach. *Biometrics* 44:837–845.

29. De Perrot T, Scheffler M, Boto J, et al. (2016) Diffusion in prostate cancer detection on a 3T scanner: How many b-values are needed? *J Magn Reson Imaging* 44:601–9.

30. Roethke MC, Kuder T a, Kuru TH, et al. (2015) Evaluation of Diffusion Kurtosis Imaging Versus Standard Diffusion Imaging for Detection and Grading of Peripheral Zone Prostate Cancer. *Invest Radiol* 50:483–489.

31. Mulkern R V, Barnes AS, Haker SJ, et al. (2006) Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. *Magn Reson Imaging* 24:563–8.

32. Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, et al. (2009) Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 27:355–9.

33. Merisaari H, Toivonen J, Pesola M, et al. (2015) Diffusion-weighted imaging of prostate cancer: effect of b-value distribution on repeatability and cancer characterization. *Magn Reson Imaging* 33:1212–1218.

34. Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C (2012) What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol* 22:703–709.

35. Manenti G, Squillaci E, Di Roma M, et al. (2006) In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin-slice echo-planar imaging. *Radiol Med* 111:1124–33.

36. Verma S, Rajesh A, Morales H, et al. (2011) Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 196:374–81.

37. Boesen L, Chabanova E, Løgager V, et al. (2014) Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging* 42:446–453.
38. Liss MA, White NS, Parsons JK, et al. (2015) MRI-Derived Restriction Spectrum Imaging Cellularity Index is Associated with High Grade Prostate Cancer on Radical Prostatectomy Specimens. *Front Oncol* 5:1–8.
39. Fedorov A, Penzkofer T, Hirsch MS, et al. (2015) The role of pathology correlation approach in prostate cancer index lesion detection and quantitative analysis with multiparametric MRI. *Acad Radiol* 22:548–555.
40. Noguchi M, Stamey TA., McNeal JE, Nolley R (2003) Prognostic Factors for Multifocal Prostate Cancer in Radical Prostatectomy Specimens: Lack of Significance of Secondary Cancers. *J Urol* 170:459–463.
41. Ahmed HU (2009) The Index Lesion and the Origin of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 361:1704–1706.
42. Russo F, Regge D, Armando E, et al. (2016) Detection of prostate cancer index lesions with multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) using whole-mount histological sections as the reference standard. *BJU Int* 118:84–94.
43. Dianat SS, Carter HB, Macura KJ (2014) Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 32:1–10.

3– Comparison between diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging metrics in Gleason Score stratification

Abstract

Objective: To investigate the role of conventional diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion kurtosis imaging (DKI) in Gleason Score (GS) stratification.

Methods: Fifty-eight patients with prostate cancer diagnosis performed multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate at 3.0T including a DWI sequence using b-values ranging from 0 to 2000 s/mm². Apparent diffusion coefficient (ADC) was calculated using b-values from 0 to 1100 s/mm². DKI metrics mean diffusivity (MD) and mean kurtosis (MK) were estimated using b-values from 0 to 2000 s/mm² while varying the maximum b-value included in the fitting procedure, resulting in four different b-value combinations. The root mean square error was calculated for each model. Spearman correlation between the GS and derived DWI and DKI metrics was tested. Lesion GS stratification was performed in two groups: GS ≤3+4 vs GS ≥4+3, and differences in DWI and DKI metrics evaluated. Regression equations were established in order to create a mathematical model to define the GS groups. Diagnostic performance of the equations was evaluated using a significance level of 5% was considered.

Results: MK estimated from b-values 0-2000 s/mm² showed significant differences ($p < 0.001$) between lesions with different GS. A significant correlation was found between GS and ADC ($r_s = -0.272$, $p < 0.030$) and MD estimated with the different b-values combinations (MD 0-2000 $r_s = 0.033$, $p < 0.033$; MD 0-1700 $r_s = -0.293$, $p < 0.026$; MD 0-1400 $r_s = -0.323$, $p < 0.014$; MD 0-1100 $r_s = -0.311$, $p < 0.018$). The equation that provides the best accuracy in GS differentiation includes information from MK estimated from 0-1700, the root mean square error and the interaction between both. Sensitivity, specificity and accuracy were 81.3%, 69.2% and 75.9%, respectively.

Conclusion: Regression equations using MK can be used to establish a new mathematical model in GS characterization.

Keywords: ADC, MD, MK, Diffusion Weighted Imaging, Diffusion Kurtosis Imaging; Prostate cancer, Gleason Score

Introduction

Multiparametric magnetic resonance imaging (MPMRI) of the prostate is becoming a frequently used tool for the detection, diagnosis, staging and active surveillance of prostate cancer (PCa). MPMRI provides an assessment of focal lesions combining anatomical and functional information using multiple imaging parameters including diffusion-weighted imaging (DWI) [1,2].

In current practice, lesions with Gleason Score (GS) ≥ 7 , volume $\geq 0.5 \text{ cm}^3$, and/or extraprostatic extension are considered to clinically indicate the presence of significant disease [3]. The GS classification is a grading system used to evaluate tumor malignancy and prognosis, using samples obtained from a prostate biopsy or prostatectomy [4]. For this reason, an accurate pre-therapeutic classification of tumor aggressiveness into GS risk groups is essential when planning a patient-tailored treatment [5]. DWI-derived metrics could potentially be used as biomarkers for GS stratification obtained in a noninvasive way [6, 7].

Several authors have documented that the apparent diffusion coefficient (ADC) values inversely correlate with GS enabling the prediction of cancer aggressiveness of each lesion before treatment. However, overlap between GS groups limits this approach [1, 8, 9].

PCa has a complex histologic composition, including benign and malignant stroma, epithelial tissue and glandular components in variable proportions [10,11]. For this reason, diffusion kurtosis imaging (DKI) may be a more appropriate model to characterize prostate tissue, since it accounts for the effect of compartmentalization and barriers, providing information about tissue heterogeneity. DKI metrics comprise the mean diffusivity (MD) and the mean kurtosis (MK). An elevation in MK represents greater tissue complexity and deviation from Gaussian behavior [7, 12].

DWI studies, including the DKI model in GS classification are still scarce and the added value of MK over ADC remains controversial [13–16].

The purpose of this study was to investigate the potential of DWI in PCa grading using the diffusion mono-exponential and kurtosis models in GS stratification.

Methods

2.1 Subjects and lesions

This prospective study was approved by the Hospital Ethics Committee (reference number 251/12(190-DEFI/195-CES)), and all patients gave written informed consent.

One-hundred and ten male patients, referred to our institution from October 2013 to January 2015, with previous diagnosis or symptoms suggestive of PCa and clinical indication to perform pelvic magnetic resonance imaging (MRI), were enrolled in the study. Exclusion criteria were: a) prior surgery, hormonal or radiation therapy before MRI (n=15); b) absence of positive histological PCa results obtained up to 6 months from the imaging examination (n=28); and c) diffusion images with artifacts (n=9). The final number of patients was reduced to 58 (average age of 63, age range: 45-76 years old). The pathologic confirmation of PCa was made by transrectal ultrasound guided (TRUS) guided biopsy (n=21) or prostatectomy (n=37).

2.2 Equipment and image acquisition protocol

The equipment used was a 3T MRI scanner (Achieva TX with Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands) equipped with a 32-channel phased-array coil. The imaging protocol included:

- T2-weighted (w) turbo spin-echo (TSE) sequence in the axial and coronal planes (repetition time (TR) = 4000 ms; echo time (TE) = 100 ms; slice thickness = 3 mm; matrix = 200×200; number of excitations (NEX) = 2; scan time = 1:12 min);
- Sagittal T2-w TSE sequence (TR = 4000 ms; TE = 140 ms; thickness = 3.5 mm; matrix = 232×200; NEX = 2; scan time = 1:12 min);
- Axial T1-w TSE sequence (TR = 589 ms; TE = 20 ms; thickness = 3.5 mm; matrix = 316×269; NEX = 2; scan time = 2:12 min);
- Axial T2-w TSE sequence (TR = 4722 ms; TE = 140 ms; thickness = 3.5 mm; matrix = 432×400; NEX = 2; scan time = 2:40 min) with spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR);

- Dynamic axial T1-w contrast-enhanced fast field echo (CE-FFE-T1) with fat saturation (TR = 6.4 ms; TE = 3.2 ms; thickness = 3 mm; matrix = 160×160; NEX = 3; scan time = 2:39 min).
- Axial DWI with a single-shot spin-echo echo-planar imaging (SS-SE-EPI) sequence with SPIR (Spectral Pre-saturation with Inversion Recovery) for fat suppression and parallel imaging. Sensitizing diffusion gradients were applied in the x, y and z directions to generate 3-scan trace images with b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm² (slice thickness = 6 mm; TR = 3258 ms; TE = 66 ms; matrix = 124×100; field-of-view = 375×375 mm²; NEX = 2; scan time = 13:21 min).

2.3 Data analysis

Taking into account the clinical imaging report, two radiology researchers, with training in DWI (both with over 5 years of experience), localized the lesions in the DW images. T1-w images were evaluated to avoid areas of post-biopsy hemorrhage and ADC maps were generated to rule out T2-w shine-through effects. The slice that better depicted the lesion, corresponding to its highest dimension was chosen, accounting for the prostate sector identified by the prostatectomy or TRUS biopsy report.

Regions-of-interest (ROI) were drawn around the lesion encompassing the hyperintense region at b=2000 s/mm² and copied to the other diffusion images.

To estimate ADC values, a mono-exponential model was used to fit signal intensity (SI) decay between b-values, ranging from b = 0-1100 s/mm² using the following equation [17]:

$$\ln[S(b)] = \ln[S(0)] - bADC \text{ (Equation 1)}$$

where S(b) and S(0) are the signal intensity at the echo time for different b-values and b = 0 s/mm², respectively, with b the diffusion sensitizing value.

DKI parameters were estimated using b-values from 0 to 2000 s/mm² by fitting the SI decay and changing the maximum b-value included in the fitting procedure, resulting in four different b-value combinations (0-2000 , 0-1700 , 0-1400 and 0-1100) s/mm², using the following equation [18]:

$$\ln[S(b)] = \ln[S(0)] - bMD + \frac{1}{6}b^2MD^2 MK \quad (\text{Equation 2})$$

where MD is the mean diffusivity and MK is the mean kurtosis.

The Root Mean Square Error (RMSE) for ADC, MD and MK were calculated to evaluate the difference between values predicted for each diffusion model-derived metric and the values actually observed, using equation 3 [19]:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_{obs,i} - X_{model,i})^2}{n}} \quad (\text{Equation 3})$$

where $X_{obs,i}$ is the observed value and $X_{model,i}$ is the modelled value at b-value i .

Data fitting was performed using an in-house script written in MATLAB software (Mathworks, Cambridge, UK.) and the Levenberg-Marquardt algorithm [228].

2.4 Statistical analysis and clinical validation

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 20.0 was used for analysis and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Mean and standard deviation values of the ADC, MD, MK and the root mean square error (RMSE) for each diffusion model derived metrics were estimated for each lesion. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the data.

A descriptive analysis was performed for each GS type. Mean ADC, MK, MD, RMSE and standard deviations (SD) were computed.

The Kruskal-Wallis test was used to evaluate differences for each metric between the different GS lesion categories.

Overall differences between b-value combinations for MK, MD and RMSE were assessed using the Friedman nonparametric repeated measures analysis of variance test.

The Spearman-rank test was used to establish correlations between ADC, MK, MD, RMSE and the different GS categories.

Lesion GS were divided into two groups: GS 3+3 & 3+4 vs GS \geq 4+3. Lesions with GS classification 3+3 & 3+4 were classified as low/ intermediate grade and GS \geq 4+3 as high grade.

The Mann-Whitney test was used to evaluate differences in ADC, MD, MK between both GS groups.

Binary regression equations were estimated, for each of the four b-value combinations, to create models that can predict the GS of a lesion based on its diffusion metrics. Ninety-one different equations were assessed.

The regression equations were constructed based on the following equation:

$$Y = C + a1 * m1 + a2 * m2 + ax * mx \text{ (Equation 4)}$$

where Y is the value of the logistic regression; C a constant of the model; a1, a2, and ax are the diffusion metrics used and m1, m2, and mx are the corresponding weights of the metrics in the equation.

To predict the severity of a lesion's GS based on its diffusion metrics, a probability function was defined as:

$$P = \exp^Y / (\exp^Y + 1) \text{ (Equation 5)}$$

where P is the probability of having an aggressive lesion, with Y as obtained from the logistic regression. If P>0.5 the model indicates the presence of a high-grade lesion; if P<0.5 it represents a lesion with low/intermediated grade.

Results

Subject and lesion characterization

The final sample included 58 patients diagnosed with 58 lesions classified as adenocarcinomas. Forty-seven lesions were localized in the peripheral zone (PZ), 7 in the transition zone (TZ) and 4 lesions involved both regions.

For the 58 lesions GS classifications were: GS3+3 (n=7), GS 3+4 (n=18), GS 4+3 (n=20), GS 4+4 (n=5), GS 4+5 (n=7) and GS 5+5 (n=1).

In the TZ portion classifications were: 3 lesions as GS 3+3, 2 lesions as GS 3+4, 1 lesion as GS 4+3 and 1 GS 4+4.

In the PZ, lesions were classified as: 4 GS 3+3, 16 GS 3+4, 16 GS 4+3, 4 GS 4+4, 6 GS 4+5 and 1 GS 5+5. For the four lesions localized between PZ and CG, 3 were classified as GS 4+3 and 1 as GS 4+5. For 37 lesions histological results were performed by prostatectomy (4 in the TZ, 31 in the PZ and 2 in both areas). For the other 21 lesions histology was obtained by TRUS biopsy.

ADC, MD and MK values by tissue type

Mean ADC, MK, MD and RMSE values for all lesions, GS type and group are summarized in Tables 1 and 2.

Table 1. Mean and standard deviation (sd) values for ADC, MK, MD and RMSE values for each Gleason Score (GS). Also show the p-value for the Kurskal Wallis test for comparison of median values between GS groups. n = number of cases.

	Gleason Score												
	3+3 (n = 7)		3+4 (n = 18)		4+3 (n = 20)		4+4 (n = 5)		4+5 (n = 7)		5+4 (n = 1)		p-value*
	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	
ADC+	1.07	0.25	1.15	0.25	1.12	0.27	1.01	0.20	0.89	0.16	0.77	-	>0.05
RMSEADC	64.5	21.8	62.1	19	56	22.4	61.3	14.7	55.3	14.9	17		>0.05
MK2000	1.20	0.26	1.02	0.17	1.06	0.17	1.12	0.17	1.31	0.25	1.27	-	0.042
MD2000+	1.42	0.28	1.47	0.34	1.44	0.35	1.30	0.26	1.17	0.21	0.95	-	>0.05
RMSE2000	42.6	15.7	38.1	15.9	34.8	16.4	38.4	11.1	36.7	12.2	8.9	-	>0.05
MK1700	1.25	0.29	1.08	0.19	1.13	0.20	1.20	0.21	1.35	0.22	1.32	-	>0.05
MD1700+	1.48	0.26	1.53	0.36	1.50	0.35	1.36	0.26	1.20	0.23	0.93	-	>0.05
RMSE1700	42.9	16.3	38.4	16.7	35.7	19.1	38.3	12.5	37.8	12.6	8.9	-	>0.05
MK1400	1.35	0.32	1.17	0.24	1.22	0.24	1.28	0.20	1.45	0.31	1.32	-	>0.05
MD1400+	1.58	0.25	1.60	0.38	1.56	0.35	1.41	0.27	1.25	0.24	0.96	-	>0.05
RMSE1400	43.6	17.2	38.2	17.8	35.7	19.1	38.2	13.6	38.1	13.6	8.3	-	>0.05
MK1100	1.45	0.386	1.267	0.405	1.342	0.232	1.472	0.265	1.674	0.263	1.39	-	>0.05
MD1100+	1.69	0.25	1.70	0.43	1.64	0.37	1.52	0.29	1.52	0.29	0.98	-	>0.05
RMSE1100	44.6	17.5	37.7	20.0	35.8	20.5	35.4	15.4	38.1	12.9	9.0	-	>0.05

* Kruskal Wallis test

+ x 10⁻³ s/mm²

Table 2. Mean and standard deviation (sd) values for ADC, MK, MD and RMSE values for each Gleason Score (GS) group. Also show the p-value for the Mann-Whitney test for comparison of median values between GS groups. n = number of cases.

	GS 3+3 & 3+4 (n = 25)		GS \geq 4+3 (n = 33)		p-value*
	Mean	sd	Mean	sd	
ADC⁺	1.13	0.25	1.05	0.25	>0.05
RMSEADC	62.8	19.4	55.5	20.5	>0.05
MK2000	1.07	0.21	1.13	0.21	>0.05
MD2000⁺	1.46	0.32	1.35	0.32	>0.05
RMSE2000	39.4	15.6	35.0	15.0	>0.05
MK1700	1.13	0.23	1.19	0.21	>0.05
MD1700⁺	1.52	0.33	1.40	0.33	>0.05
RMSE1700	39.7	16.4	35.4	15.7	>0.05
MK1400	1.22	0.27	1.28	0.25	>0.05
MD1400⁺	1.60	0.35	1.45	0.34	>0.05
RMSE1400	39.7	17.5	35.8	17.3	>0.05
MK1100	1.32	0.40	1.43	0.27	>0.05
MD1100⁺	1.70	0.39	1.54	0.36	>0.05
RMSE1100	39.6	19.2	35.4	18.3	>0.05

* Mann-Whitney test

⁺⁺ x 10⁻³ s/mm²

The results showed that only MK using all b-values achieved significant differences between all the GS types (table 1). Using Mann-Whitney test no significant differences were detected between high vs low/intermediated GS degree (table 2).

Regarding the b-value combinations, only MK 0-2000 differed significantly from MK 0-1100 and MD 0-2000 s/mm² from MD 0-1100 s/mm².

The Spearman' correlation coefficients (r_s) and related p-values are presented in table 3.

Table 3. Correlation results between the metrics and the Gleason Score (GS) of the lesions.

	<i>r_s</i>	p-value
ADC	- 0.272	0.039
RMSE ADC	- 0.213	>0.05
MK0-2000	0.217	>0.05
MD0-2000	- 0.280	0.033
RMSE0-2000	- 0.177	>0.05
MK0-1700	0.203	>0.05
MD0-1700	- 0.293	0.026
RMSE0-1700	- 0.170	>0.05
MK0-1400	0.135	>0.05
MD0-1400	- 0.323	0.014
RMSE0-1400	- 0.159	>0.05
MK0-1100	0.180	>0.05
MD0-1100	- 0.311	0.018
RMSE0-1000	- 0.155	>0.05

Only ADC and MD estimates using the 4 b-values combinations present a significant correlation with GS types. The correlation values ranged from - 0.272 (ADC) to -0.323 (MD 0-1400 s/mm²).

The diagnostic performance of the ninety-one different bilinear regression equations tested are presented in table 4.

Table 4: The diagnostic performance of the bilinear regression equations

Metrics used in the equation	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
MK1700. RSME_DKI1700. MK1700*RSME_DKI1700	81.3	69.2	75.9
MD1700. RSME_DKI1700. MD1700*RSME_DKI1700	78.1	69.2	74.1
MK2000. RSME_DKI2000. MK2000*RSME_DKI2000	81.3	65.4	74.1
MD1100*RSME_DKI1100*MK1100. MD1100. RSME_DKI1100. MK1100	81.3	53.9	69.0
MK1100. MD1100. RSME_DKI1100	81.3	53.9	69.0
MD1400. RSME_DKI1400. MD1400*RSME_DKI1400	75.0	61.5	69.0
MD2000. RSME_DKI2000. MD2000*RSME_DKI2000	75.0	61.5	69.0
MD1100. RSME_DKI1100. MD1100*RSME_DKI1100	75.0	57.7	67.2
MD1700*RSME_DKI1700. MK1700	84.4	46.2	67.2
MD1700*RSME_DKI1700*MK1700. MD1700. RSME_DKI1700. MK1700	87.5	42.3	67.2
MD1700. RSME_DKI1700	84.4	46.2	67.2
MD2000*RSME_DKI2000. MK2000	84.4	46.2	67.2
MD2000*RSME_DKI2000*MK2000. MD2000. RSME_DKI2000. MK2000	87.5	42.3	67.2
MD2000. RSME_DKI2000	84.4	46.2	67.2
MK2000. MK2000*RSME_DKI2000	81.3	50.0	67.2
ADC. RSME_ADC. ADC*RSME_ADC	65.6	65.4	65.5
MD1400*RSME_DKI1400*MK1400. MD1400. RSME_DKI1400. MK1400	84.4	42.3	65.5
MD1400. MK1400*RSME_DKI1400	81.3	46.2	65.5
MK1400. MD1400. RSME_DKI1400	84.4	42.3	65.5
MD1700. MK1700*RSME_DKI1700	84.4	42.3	65.5
RSME_DKI1700	87.5	38.5	65.5
MD1700*RSME_DKI1700	90.6	34.6	65.5
MD2000. MK2000*RSME_DKI2000	84.4	42.3	65.5
MK2000. RSME_DKI2000	81.3	46.2	65.5
MK2000. MD2000. RSME_DKI2000	81.3	46.2	65.5
ADC. RSME_ADC	81.3	42.3	63.8
MK1100. RSME_DKI1100. MK1100*RSME_DKI1100	71.9	53.9	63.8
MD1100. RSME_DKI1100	81.3	42.3	63.8
MD1100. MK1100. MD1100*MK1100. RSME_DKI1100	75.0	50.0	63.8
MD1100	87.5	34.6	63.8
MD1100. MK1100. MD1100*MK1100	75.0	50.0	63.8
MK1100. RSME_DKI1100. MD1100*RSME_DKI1100	71.9	53.9	63.8
MK1400. RSME_DKI1400. MK1400*RSME_DKI1400	71.9	53.9	63.8
MD1400*RSME_DKI1400. MK1400	84.4	38.5	63.8
MD1400. RSME_DKI1400	81.3	42.3	63.8
MK1700. MD1700. RSME_DKI1700	81.3	42.3	63.8
MD1700*MK1700. RSME_DKI1700	81.3	42.3	63.8
MK1700	84.4	38.5	63.8
RSME_DKI2000	87.5	34.6	63.8
MD2000*MK2000. RSME_DKI2000	81.3	42.3	63.8
MK2000*RSME_DKI2000	93.8	26.9	63.8
MD2000*RSME_DKI2000	87.5	34.6	63.8
ADC. ADC*RSME_ADC	87.5	30.8	62.1
MD1100. MK1100*RSME_DKI1100	81.3	38.5	62.1
MD1100*RSME_DKI1100	90.6	26.9	62.1
MD1100*MK1100. RSME_DKI1100	78.1	42.3	62.1
MK1100	84.4	34.6	62.1
MD1100*MK1100	93.8	23.1	62.1
MD1100. MK1100	84.4	34.6	62.1
MD1400*RSME_DKI1400	90.6	26.9	62.1
MD1400*MK1400. RSME_DKI1400	75.0	46.2	62.1
MD1400*MK1400*RSME_DKI1400	81.3	38.5	62.1
MK1700. RSME_DKI1700	75.0	46.2	62.1
MD1700*MK1700	84.4	34.6	62.1
MK1700*RSME_DKI1700	93.8	23.1	62.1
MD1700. MK1700	84.4	34.6	62.1
MD2000*MK2000*RSME_DKI2000	87.5	30.8	62.1
MD2000. MK2000. MD2000*MK2000. RSME_DKI2000	68.8	53.9	62.1
MK2000	84.4	34.6	62.1
MD2000. MK2000	84.4	34.6	62.1
RSME_ADC	75.0	42.3	60.3
RSME_ADC. ADC*RSME_ADC	75.0	42.3	60.3
MD1100*MK1100*RSME_DKI1100	87.5	26.9	60.3
MK1100. RSME_DKI1100	78.1	38.5	60.3
MK1100*RSME_DKI1100	78.1	38.5	60.3
MK1100. MK1100*RSME_DKI1100	71.9	46.2	60.3
RSME_DKI1400	87.5	26.9	60.3
MD1400. MK1400. MD1400*MK1400. RSME_DKI1400	71.9	46.2	60.3
MD1400	84.4	30.8	60.3
MD1400. MK1400. MD1400*MK1400	71.9	46.2	60.3
MD1400. MK1400	84.4	30.8	60.3
MK1700. MK1700*RSME_DKI1700	71.9	46.2	60.3
MD1700*MK1700*RSME_DKI1700	87.5	26.9	60.3
MD1700. MK1700. MD1700*MK1700. RSME_DKI1700	68.8	50.0	60.3
MK2000. RSME_DKI2000. MD2000*RSME_DKI2000	75.0	42.3	60.3
ADC	84.4	26.9	58.6
ADC*RSME_ADC	84.4	26.9	58.6
MD1100*RSME_DKI1100. MK1100	78.1	34.6	58.6
RSME_DKI1100	84.4	26.9	58.6
MK1400	81.3	30.8	58.6
MK1400. RSME_DKI1400	78.1	34.6	58.6
MD1400*MK1400	78.1	34.6	58.6
MK1400. RSME_DKI1400. MD1400*RSME_DKI1400	78.1	34.6	58.6
MK1700. RSME_DKI1700. MD1700*RSME_DKI1700	75.0	38.5	58.6
MD1700	84.4	26.9	58.6
MD2000	84.4	26.9	58.6
MD2000. MK2000. MD2000*MK2000	62.5	53.9	58.6
MK1400*RSME_DKI1400	84.4	23.1	56.9
MK1400. MK1400*RSME_DKI1400	75.0	34.6	56.9
MD2000*MK2000	90.6	15.4	56.9
MD1700. MK1700. MD1700*MK1700	59.4	50.0	55.2

The bilinear regression equation that achieved the highest accuracy (75.9%) combined MK 0-1700 s/mm², RMSE 0-1700 s/mm² and the interaction of MK 0-1700 s/mm² and RMSE 0-1700 s/mm². The equation was the following:

$$y = -8.557 + (8.598 * MK\ 0 - 1700) + (0.176 * RMSE\ 0 - 1700) + (-0.179 * MK\ 0 - 1700 * RMSE\ 0 - 1700)$$

(Equation 6)

where -8.557 is the constant; 8.598 the weight of MK1700; 0.176 weight of the RMSE1700 and -0.179 the weight of the interaction MK1700 and RMSE1700.

The equation that achieved highest sensitivity (93.8%) was:

$$y = 0.732 + (-0.013 * MK\ 0 - 2000 * RMSE\ 0 - 2000)$$

(Equation 7)

where 0.732 is the constant and -0.013 the weight of the MD2000/RMSE2000 interaction. Other two equations presented similar sensitivity. The one with highest accuracy was chosen.

In terms of specificity, equation 6 was the one that achieved highest performance (69.2%), therefore identifying true low/intermediate grade lesions (table 4).

Discussion

Currently the most significant challenge facing DWI in a quantitative analysis is perhaps, the GS stratification. Since, accurate pre-therapeutic classification of tumor aggressiveness is crucial for treatment planning, all available imaging tools should be explored to improve PCa grading.

TRUS biopsy is the most common procedure to obtain information about the GS of the lesion. However, it is well known that biopsy guided through ultrasound misses about 40% of the tumors [21,22], and that the ones detected can be underestimated until 54% [2, 9, 23, 24] or downgraded in terms of their GS by up to 15% [24, 25], when compared to prostatectomy. Additional consequences of the current diagnostic pathway, include poor risk stratification, repeated negative biopsies and multi-resistant sepsis resulting

from a transrectal approach performed through the contaminated rectum [26]. To address those limitations there is then a need to explore noninvasive methods that could be used in GS prediction, before radical prostatectomy.

Several authors demonstrated that ADC is a more accurate predictor of high-risk disease at radical prostatectomy than biopsy-based GS [26, 27].

Previous studies have already demonstrated the negative correlation between the ADC and the GS ranging from -0.20 to -0.68 with the majority of these studies showing a moderate correlation [23, 25, 27, 28, 29–33]. However, a significant overlap between GS groups limits the use of this metric. DKI could be a more appropriate model to perform PCa risk stratification since it accounts for the effect of compartmentalization and barriers, providing information about tissue heterogeneity [14, 34, 35]. A previous study showed that DKI model may provide additional valuable information relative to the conventional DWI model, and be used as a marker of adverse final pathologic outcome in the case of active surveillance candidates who undergo radical prostatectomy [36].

A similar study to ours demonstrated a global accuracy of 70.5% and 63.9% relatively to ADC and MK, respectively, in high vs low/intermediate grade differentiation [13]. This study showed sensitivity/specificity values of 53.9/79.6% and 68.9/61.3% for ADC and MK, respectively.

Another study achieved sensitivity/specificity values of 51/81.4%, 49/82.9% and 68.6/70% for ADC, MD and MK, respectively, but dividing the GS in 6 vs >6 [14]. Yet another study using the same GS division achieved sensitivity/specificity values of 57.1/67.3%, 63.6/67.3% and 76.6/73.5% for ADC, MD and MK, respectively [15]. This study suggests that the use of other descriptive statistical measures like the median and 90th percentile could be useful. Another study found no difference in the diagnostic performance between the ADC and MK metrics in the GS stratification ($GS \leq 6$ vs $GS \geq 7$) with sensitivity/specificity value of 63/92%, 65/92%, and 60/75% for ADC, MD and MK, respectively [16].

While it is currently accepted that criteria for active surveillance eligibility should include GS 6 tumors and exclude tumors with $GS \geq 8$ tumors, the optimal management and suitability for active surveillance of GS 7 tumors

remains controversial [27]. The therapeutic approach in intermediate grade (GS 3+4) lesions is variable, with some authors following a more radical approach and others keeping the patient under surveillance [37, 38]. In our study, since we only have two lesions classified with GS 6, we choose to define the groups in $GS \leq 3+4$ and $GS \geq 4+3$.

Since the published results using DKI and ADC in GS stratification achieved moderate performances, other mathematical strategies in GS analysis must be explored.

A previous study showed a correlation between the GS and ADC/MD/MK of -0.299/-0.415/0.47, respectively [15]. In our research, estimated correlations were more modest, and no significant correlation was found between MK and GS. The higher number of lesions in that study ($n=232$) and the different b-values used may have contributed to the observed differences.

In our study we explored a mathematical bilinear regression using several combinations of the calculated metrics. The equation that achieved the highest accuracy (75.9%) combined data from MK0-1700, RMSE0-1700 and the interaction between both of them. Simultaneously this equation presented the highest specificity (69.3%), with a sensitivity of 81.2%. It is important to point out that the RMSE plays an important role in our equations, demonstrating that RMSE could have the potential to become yet another metric to be used in the assessment of prostate cancer. To our knowledge this is the first time that the RMSE is used for GS stratification. On the other hand, the equation that achieved higher sensitivity (93.8%) combined data from MK0-2000 and RMSE0-2000. Considering these results we suggest that if equation 6 identifies a lesion with intermediate/low GS, the equation 7 can then be used to confirm this result with higher performance.

Our study has several limitations. Our sample is relatively small, making the GS analysis more challenging. Our analysis through regression equations, requires more information and consequently more calculated metrics than normally required in ROC curve analysis, making it difficult to implement in clinical practice. From the 58 studied lesions, 21 had been confirmed through prostate biopsy. As stated before, TRUS biopsy has limitations in terms of GS classification and is likely to result in downgrading lesion scores, which could have skewed our results [2, 9, 23, 24]. Due to the very low number of lesions

with GS 6 (n=2) our results will need further validation since this number limits low vs intermediate/high grade stratification.

In conclusion, the DKI model can be used to stratify GS with good global performances, but more studies must be performed to confirm the presented results. Additionally, new mathematical models could be explored.

References

1. Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, et al. (2016) Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Prostate Cancer. *CA Cancer J Clin* 66:326–336.
2. Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M (2015) The current status of MRI in prostate cancer. *Clinical* 44:225–230.
3. Vargas H a., Hötter a. M, Goldman D a., et al. (2015) Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol*.
4. Shah RB, Zhou M (2016) Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. *Pathol Int*.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. (2014) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur Urol* 65:124–137.
6. Giles SL, Morgan V a, Riches SF, et al. (2011) Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. *AJR Am J Roentgenol* 196:586–91.
7. Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, et al. (2015) Body diffusion kurtosis imaging: Basic principles, applications, and considerations for clinical practice. *J Magn Reson Imaging* 42:1190–1202.
8. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, et al. (2011) Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC

values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? J Magn Reson imaging 33:167–72.

9. Verma S, Rajesh A, Morales H, et al. (2011) Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. AJR Am J Roentgenol 196:374–81.

10. Bhavsar A, Verma S (2014) Anatomic imaging of the prostate. Biomed Res Int 2014:728539.

11. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. (2016) PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 69:16–40.

12. Vargas HA, Lawrence EM, Mazaheri Y, Sala E (2014) Updates in advanced diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of prostate cancer. World J Radiol 7:184–188.

13. Tamada T, Prabhu V, Li J, et al. (2017) Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness-Comparison between Conventional and Kurtosis Models. Radiology 284:100–108.

14. Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, et al. (2012) Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer. Radiology 264:126–35.

15. Wang Q, Li H, Yan X, et al. (2015) Histogram analysis of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging in differentiation of pathologic Gleason grade of prostate cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig 33:1–10.

16. Roethke MC, Kuder T a, Kuru TH, et al. (2015) Evaluation of Diffusion Kurtosis Imaging Versus Standard Diffusion Imaging for Detection and Grading of Peripheral Zone Prostate Cancer. Invest Radiol 50:483–489.

17. Taouli B (2010) Extra-cranial Applications of Diffusion-weighted MRI. 72–85.

18. Yablonskiy D a, Sukstanskii AL (2010) Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. NMR Biomed 23:661–81.

19. Chai T, Draxler RR (2014) Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? -Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geosci Model Dev* 7:1247–1250.
20. Marquardt DW (1963) An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *J Soc Ind Appl Math* 11:431–441.
21. Aydın H, Kızılgöz V, Tekin BO (2015) Overview of current multiparametric magnetic resonance imaging approach in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 31:167–178.
22. Penzkofer T, Tempany-Afdhal CM (2014) Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR Biomed* 27:3–15.
23. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, et al. (2013) Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostat. *Eur J Radiol* 82:1219–26.
24. Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, et al. (2009) Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: A population-based study. *BJU Int* 103:1647–1654.
25. Gondo T, Hricak H, Sala E, et al. (2014) Multiparametric 3T MRI for the prediction of pathological downgrading after radical prostatectomy in patients with biopsy-proven Gleason score 3 + 4 prostate cancer. *Eur Radiol* 24:3161–3170.
26. De Cobelli F, Ravelli S, Esposito A, et al. (2015) Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. *AJR Am J Roentgenol* 204:550–557.
27. Rosenkrantz AB, Triolo MJ, Melamed J, et al. (2015) Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within Gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy. *J Magn Reson Imaging* 41:708–714.

28. Park SY, Oh YT, Jung DC, et al. (2016) Diffusion-weighted Imaging (DWI) Predicts Upgrading of Gleason Score in Biopsy-proven Low-grade Prostate Cancers. *BJU Int*.
29. Boesen L, Chabanova E, Løgager V, et al. (2014) Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging* 42:446–453.
30. Donati OF, Mazaheri Y, Afaq a, et al. (2014) Prostate cancer aggressiveness: assessment with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient. *Radiology* 271:143–152.
31. Sadinski M, Medved M, Karademir I, et al. (2015) Short-term reproducibility of apparent diffusion coefficient estimated from diffusion-weighted MRI of the prostate. *Abdom Imaging* 40:2523–8.
32. Peng Y, Jiang Y, Antic T, et al. (2014) Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: Impact of b values. *Am J Roentgenol* 202:247–253.
33. Tamada T, Kanomata N, Sone T, et al. (2014) High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS One* 9:1–8.
34. Tamura C, Shinmoto H, Soga S, et al. (2014) Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 40:723–9.
35. Suo S, Chen X, Wu L, et al. (2014) Non-Gaussian water diffusion kurtosis imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 32:421–427.
36. Rosenkrantz AB, Prabhu V, Sigmund EE, et al. (2013) Utility of diffusional kurtosis imaging as a marker of adverse pathologic outcomes among prostate cancer active surveillance candidates undergoing radical prostatectomy. *Am J Roentgenol* 201:840–846.
37. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. (2013) Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 64:981–987.

38. Philippou Y, Raja H, Gnanapragasam VJ (2015) Active surveillance of prostate cancer: a questionnaire survey of urologists, clinical oncologists and urology nurse specialists across three cancer networks in the United Kingdom. *BMC Urol* 15:

4– Discussão

Com este trabalho pretendeu-se aprofundar o papel da técnica de difusão aplicada ao estudo da próstata e contribuir para a implementação da técnica num equipamento de RM de 3T, nomeadamente na diferenciação e caracterização do CaP.

Quando propusemos o desenvolvimento deste trabalho, na literatura existiam poucos estudos desenvolvidos por diferentes grupos de investigação que demonstrassem o papel da RM no estudo prostático com a inclusão da técnica de DWI no protocolo de RM. Nesses estudos iniciais, a utilização da técnica de DWI no estudo da próstata, desde logo demonstrou potencial na detecção, caracterização e na avaliação da extensão do CaP. Contudo esses estudos salientavam importantes limitações na aplicação da técnica de DWI, decorrentes sobretudo da baixa RSR e presença de artefactos de susceptibilidade magnética [4,94,158,161].

Com o avançar recente das tecnologias de imagem, nomeadamente em termos de evolução do *hardware* e *software* dos equipamentos de RM e a disponibilidade da mesma para o desenvolvimento de ensaios clínicos (campos com intensidade de 3T, gradientes mais potentes, técnicas de aquisição de imagem optimizadas), existiu um incremento significativo da literatura (sobretudo a partir de 2014) a demonstrar o papel central da difusão no estudo da próstata, sobretudo na detecção e localização de tumores [26,52,54].

As mais recentes orientações do ACR sobre a utilização da RM no estudo prostático consideram, a sequência de DWI fundamental na identificação de lesões na ZP da próstata, local este, onde a grande maioria dos CaP se localizam [5, 194].

Relativamente a outras técnicas no âmbito da RM, a técnica de difusão apresenta diferentes particularidades. Para além de ser uma técnica não invasiva, permite, para além de uma análise qualitativa através da avaliação das imagens, uma avaliação quantitativa fornecendo informações da difusibilidade molecular da água nos tecidos. A avaliação do deslocamento das moléculas de água nos tecidos biológicos é sensível a modificações de

celularidade, microvascularização, compartimentos intra e extracelular e viscosidade, reflectindo informação sobre essas alterações.

A utilização de uma sequência de DWI que permita avaliar a difusibilidade molecular e que simultaneamente permita obter imagens com qualidade diagnóstica exige a optimização de uma sequência adaptada ao órgão em estudo, nomeadamente os valores de sensibilização a serem utilizados (valores de b), a escolha da sequência e a adopção dos parâmetros técnicos mais adequados (TE, TR, espessura de corte, matriz, FOV). Os trabalhos de campo desenvolvidos nesta tese centram-se fundamentalmente nesta área e na aplicação da sequência de DWI, utilizando diferentes modelos matemáticos, na diferenciação entre CaP e tecido normal.

Globalmente, as principais limitações associadas à avaliação quantitativa dizem respeito à dificuldade na comparação entre estudos, dado que utilizam diferentes metodologias, limitando a possibilidade de estabelecer valores de ADC *cutoffs* nos tecidos prostáticos. Fundamentalmente os valores associados às métricas da difusão (ADC, MD, MK) dependem sobretudo dos valores de b utilizados para o seu cálculo; método de avaliação da lesão, ou seja, a forma como foi desenhado a ROI da lesão e medida a IS nas imagens; campo magnético utilizado; parâmetros associados ao protocolo (sequência, TE, TR) e o GS da lesão [9,52,56,57]. Dadas estas limitações e respectivas inconsistências, as *guidelines* acabam por dar maior enfoque à análise qualitativa, dado apresentar maior uniformidade entre estudos e permitir estudar isoladamente na imagem de DWI o impacto de alterações associadas a diferentes parâmetros técnicos [5,56,229].

Embora a metodologia adoptada na análise das imagens de difusão condicione a comparação entre estudos, também as diferentes características dos equipamentos de RM, em termos de *hardware* (intensidade do campo magnético, desempenho dos gradientes, antenas de recepção), condicionam as opções técnicas e a optimização das sequências de DWI. Assim, é nomeadamente fundamental avaliar o conjunto de valores de b a utilizar pois verificamos que continua a não existir acordo entre grupos de investigação sobre quais os b mais adequados ao estudo da próstata [8,123,230–233]. Considerando que quanto maior o número de valores de b a incluir numa sequência de DWI, maior o tempo de aquisição, torna-se importante determinar

o par de valores de b mais adequado ao estudo da próstata, de forma a permitir minimizar o tempo de exame.

De modo a respondermos a esta questão, desenvolvemos um estudo em que avaliamos 35 combinações de pares de valores de b na diferenciação entre CaP e tecido normal através da quantificação do ADC, utilizando o modelo monoexponencial. Os resultados obtidos demonstraram que o valor de ADC varia em função dos valores de b utilizados no seu cálculo (Artigo 1). No trabalho publicado no artigo 1 concluiu-se que para o cálculo do ADC a combinação $b_{50,2000}$ s/mm² foi a que permitiu obter uma maior performance diagnóstica. Para este par de valores de b e utilizando um valor de ADC de *cut-off* de 0.89×10^{-3} mm²/s a AUC foi de 96%, sendo o valor de sensibilidade, especificidade e exatidão diagnóstica de 95,5%, 93,2% e de 94,4%, respectivamente. Outros trabalhos corroboram os nossos achados, dando relevância ao potencial da utilização de valores de b elevados na diferenciação entre CaP e tecido normal e demontrem a dependência do valor de ADC relativamente aos valores de b [8,9,35,36,42,52,69], embora continue a ser um tema controverso, dado que em valores de b elevados a RSR pode ser baixa, o que pode inviezar os valores de ADC [52,69,155–161].

No segundo artigo avaliamos a influência da variação de valores de b mínimos no modelo de curtose e monoexponencial, comparando também o desempenho diagnóstico de ambos na diferenciação entre CaP e tecido normal.

Relativamente à variação das métricas dos modelos em função da magnitude dos valores de b , verificou-se que o valor de MD e ADC alteram em função da utilização de valores baixos de b (<500s/mm²), mantendo-se o valor de MK sem alteração. Esta informação demonstra que este parâmetro não é susceptível a fenómenos de microperfusão, o que permite concluir que é um parâmetro mais estável do que o parâmetro MD. O parâmetro MK permite obter informação diferenciada a nível da complexidade microestrutural dos tecidos. Não é do nosso conhecimento a existência de um estudo similar apresentando este tipo de análise e caracterização. Salienta-se que estes dados poderão ser importantes aquando da definição de protocolos de investigação e selecção dos valores de b para quantificação da difusão.

Ainda, os resultados provenientes do artigo 2, demonstram que o cálculo das métricas da difusão associadas ao modelo de curtose, não incrementam de

forma estatisticamente significativa o desempenho diagnóstico, quando comparado com o modelo monoexponencial. Este aspecto é relevante, já que tratando-se de um modelo mais complexo e com aplicabilidade mais limitada, é questionável a sua aplicação no estudo prostático. Na literatura existem poucos trabalhos de investigação com a aplicação do modelo de DKI ao estudo da próstata. Porém, os estudos realizados apresentam resultados inconsistentes [178,180,188,189,234–236]. Enquanto alguns autores referem que o modelo de DKI apresenta um desempenho diagnóstico superior ao modelo monoexponencial [154,178,180,189,191], outros autores referem que ambos os modelos apresentam performance similar, o que está de acordo com os resultados encontrados na nossa investigação [188,234–236].

Outro aspecto avaliado no artigo 2, foi a inclusão de diferentes números de valores de b no cálculo das métricas de difusão e influência na performance diagnóstica. Verificou-se que apesar de existir flutuação no valor das métricas associadas ao ADC e MD, em função do número de valores de b utilizados na estimativa, a performance diagnóstica não apresentou diferenças entre modelos. Relativamente ao parâmetro MK, como referido anteriormente, para além de não sofrer flutuações significativas nos seus valores em função da magnitude dos valores de b , também não alterou significativamente a performance em função do número de b s utilizados na estimativa da métrica. Estes resultados indicam que a aquisição de um grande número de valores de b e a sua utilização em avaliações quantitativas, não aumenta a performance diagnóstica. Estes dados são importantes no desenvolvimento futuro de protocolos de difusão, dado que, diminuindo o número de valores de b da sequência de DWI, o tempo de aquisição diminui também, reduzindo o tempo de exame para o paciente. Um estudo prévio desenvolvido por De Perrot et al. demonstrou que o incremento no número de valores de b utilizando o modelo mono-exponencial na estimativa do ADC, não resultou no aumento da performance diagnóstica [231]. Os valores de b para cálculo do MD e MK continuam a ser objecto de estudo e controvérsia.

Relativamente aos resultados provisórios do artigo 3, cujo objectivo é explorar a relação entre o grau de malignidade das lesões e métricas de DWI, é possível verificar que existe um grande potencial das respectivas métricas na indicação do GS.

Estudos prévios demonstram uma correlação negativa entre ADC e o grau de malignidade do CaP [52,172,179,183,209,210,212,237]. A possibilidade de estratificação do GS através das métricas da DWI pode vir a ter uma relevância clínica especial, dado que poderia ser utilizada como ferramenta auxiliar não invasiva na definição da abordagem terapêutica. A definição de um valor de ADC *cutoff* na estratificação do GS tem sido explorada por diferentes autores. Os resultados dessas investigações evidenciam sobreposição nos valores de ADC *cutoff* entre tumores classificados com GS mais próximos, especialmente entre GS 6 e GS 7 [69,115,179].

A utilização do modelo de DKI tem sido recentemente analisada com esse propósito. O parâmetro MK, em diferentes estudos, apresenta resultados promissores, nomeadamente indicando que o MK poderá ser uma ferramenta com enorme potencial na separação entre GS [180,189,216,217,234].

No nosso 3º artigo optou-se por realizar uma separação entre lesões de baixo ou intermédio grau (GS 3+3 e GS 3+4) vs lesões de elevado grau (GS \geq 4+3), dado que ao nível da abordagem terapêutica esta distinção é fulcral. Na literatura o GS 3+4 vs 4+3 é controverso ao nível de abordagem terapêutica a seguir, *per si*, já que existem autores que defendem uma abordagem mais radical e outros apenas colocam o doente em vigilância [238,239], embora outros critérios sejam tidos em consideração na definição da abordagem terapêutica tal como a idade do doente, localização e tamanho da lesão [239]. Idealmente, o *cutoff* a definir na classificação de CaP deveria considerar lesões com GS 6 vs GS>6. No nosso estudo, contudo a amostra é bastante limitada no número de CaP classificados com GS 6, o que justifica a estratificação adoptada.

A abordagem metodológica no tratamento estatístico dos dados no nosso estudo, foi definir uma equação logística na definição do tipo de lesão, e não através das curvas ROC, como usualmente é efectuado. Esta opção deveu-se ao facto de testes preliminares não indicarem nenhuma métrica de DWI para a qual fosse possível definir um valor limiar que permitisse diferenciar lesões de baixo ou intermédio grau vs lesões de elevado grau. Esta não-discriminação entre GS, pode dever-se ao facto de na nossa amostra, existirem CaP que foram identificadas através do resultado da BGE, o que pode, como referido

anteriormente classificar erradamente o GS da lesão e ainda ao facto de o número de tumores classificados com GS 6 ser reduzido [240].

A metodologia para marcação e definição das lesões é bastante variável na literatura. Dadas as diferentes metodologias adoptadas na definição das lesões, nomeadamente ao nível da sequência seleccionada e forma de delimitação da lesão (margens das lesões, zona central da lesão), apresentam-se como potenciais factores na variação dos valores das métricas. Alguns autores desenham a lesão nas imagens T2w, enquanto outros nas imagens de difusão ou nos mapas de ADC [159,171-173,179]. Contudo, refere-se que a imagem de DWI (adquirida com valores de b elevados) deverá ser a referência para definir os limites da lesão, sendo posteriormente a ROI copiada para o mapa de ADC, dado que no mapa ADC a definição dos bordos da lesão é difícil [36]. Se a lesão for definida em T2w deverá preferencialmente existir um “*match*” entre a matriz, FOV e espessura de corte com os parâmetros da sequência de DWI de modo a ser facilitado o co-registo entre imagens [36]. No nosso trabalho optou-se por desenhar as lesões na imagem de difusão em b2000 s/mm², evitando zonas hemorrágicas através da análise do T1w, confirmando a existência da lesão também no mapa de ADC e/ou T2w. Como neste valor elevado de b o contraste entre tecido normal e maligno é mais elevado, a área seleccionada do CaP, será aquela que corresponde à zona de maior restrição, influenciando por sua vez a quantificação da restrição [36].

No nosso trabalho de campo foram apenas analisados os modelos de curtose e monoexponencial. Existem outros modelos que poderão trazer novas informações, como por exemplo o biexponencial. Este modelo permite obter informações acerca dos fenómenos de microperfusão dos tecidos, separadamente dos valores atribuídos à difusão pura, o que poderá ser importante na caracterização de lesões [9,10].

Conclusão

Com a realização deste trabalho contribuímos para alargar o conhecimento na aplicação da técnica de difusão ao estudo prostático, através da obtenção de imagens com qualidade diagnóstica e quantificação das métricas associadas à DWI.

As principais conclusões deste trabalho são as seguintes:

- ✓ A difusão é uma técnica imprescindível no protocolo de RM prostática na diferenciação e caracterização do CaP;
- ✓ Os valores de b utilizados na quantificação da métrica da difusão alteram a performance diagnóstica;
- ✓ A avaliação quantitativa e qualitativa quando associadas potencia a utilidade dos resultados da DWI;
- ✓ A diferenciação entre tecido normal e tecido maligno através da quantificação do ADC, MD e MK apresenta enorme potencial diagnóstico;
- ✓ A utilização de valores elevados de $b > 1000$ (s/mm^2) aumenta a performance diagnóstica;
- ✓ A combinação de pares de valores de b mais adequada ao estudo da próstata, quando utilizado o modelo monoexponencial, é o par de valores de b (50,2000) s/mm^2 .
- ✓ A utilização de diferentes valores mínimos de $b < 500$ (s/mm^2) quando utilizado o modelo de curtose não influencia o valor de MK;
- ✓ O modelo de curtose apresenta desempenho diagnóstico similar ao modelo monoexponencial na diferenciação do CaP;
- ✓ As métricas de ADC, MD e MK aparentam ter potencial na diferenciação entre de GS.

As principais dificuldades sentidas na realização deste trabalho deveram-se ao facto de a recolha de dados relativa aos exames de RM nem sempre ter ocorrido conforme planeado, já que inicialmente não foi possível realizar o protocolo de DWI desenvolvido em todos os doentes, o que limitou e atrasou a recolha de dados e o desenvolvimento do trabalho.

Por questões temporais e logísticas não foi possível alargar o tempo de recolha de exames e portanto o número de doentes a incluir no estudo.

Apesar de os trabalhos previstos estarem concluídos, pretendemos desenvolver como trabalhos futuros:

- Avaliar o desempenho diagnóstico do modelo biexponencial na discriminação entre CaP e tecido normal
- Avaliar a influência da utilização de diferentes metodologias na demarcação das regiões de interesse e impacto no desempenho diagnóstico e na reprodutibilidade das medições;

Referências Bibliográficas

- [1] Torre L a., Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87–108.
- [2] Ramon J, Denis LJ, editors. Prostate Cancer. vol. 175. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007.
- [3] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. Eur Urol 2014;65:124–37.
- [4] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012;22:746–57.
- [5] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016;69:16–40.
- [6] Purysko AS, Rosenkrantz AB. Technique of Multiparametric MR Imaging of the Prostate. Radiol Clin North Am 2017;56:211–22.
- [7] Turkbey B, Choyke PL. Future Perspectives and Challenges of Prostate MR Imaging. Radiol Clin North Am 2017; 56(2):327–337.
- [8] Jafar MM, Parsai A, Miquel ME. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cancer: Reported apparent diffusion coefficients, in-vitro and in-vivo reproducibility. World J Radiol 2016;8:21–49.
- [9] Vargas HA, Lawrence EM, Mazaheri Y, Sala E. Updates in advanced diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of prostate cancer. World J Radiol 2014;7:184–8.
- [10] Aydın H, Kızılgöz V, Tekin BO. Overview of current multiparametric magnetic resonance imaging approach in the diagnosis and staging of prostate cancer. Kaohsiung J Med Sci 2015;31:167–78.
- [11] World Health Organization (WHO). Globocan 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

- [12] Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta Z a., Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden . JAMA Oncol 2017;3:524–48.
- [13] Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004;101:2371–490.
- [14] Gann PH. Risk factors for prostate cancer. Rev Urol 2002;4 Suppl 5:S3–10.
- [15] Rosenkrantz AB. MRI of the Prostate: A Practical Approach. New York: Thieme; 2017.
- [16] Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. Biomed Res Int 2014;2014:728539.
- [17] Magi-Galluzzi C, Przybycin CG. Genitourinary Pathology Practical Advances. New York: 2015.
- [18] Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chinese J Cancer Res 2016;28:58–64.
- [19] Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. Pathol Int 2016; 66(5):260-72.
- [20] Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-Specific Antigen As a Screening Test for Prostate Cancer. Urol Clin North Am 1997;24:299–306.
- [21] Leyten GHJM, Wierenga E a, Sedelaar JPM, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO, et al. Value of PCA3 to Predict Biopsy Outcome and Its Potential Role in Selecting Patients for Multiparametric MRI. Int J Mol Sci 2013;14:11347–55.
- [22] Bjurlin MA, Taneja SS. Standards for prostate biopsy. Curr Opin Urol 2014;24:155–61.
- [23] Podo F, Krishnamachary B, Testa C, Pultrone C, Manners DN, Schiavina R, et al. Metabolic imaging in Prostate Cancer: where we Are. Front Oncol 2016;6:225.

- [24] Pinto F, Totaro A, Palermo G, Calarco A, Sacco E, D'Addressi A, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Urol Int* 2012;88:125–36.
- [25] Scialpi M, Pisciolli I, D'Andrea A. Underestimated role of MRI in EAU guidelines on prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 2014;32:402–3.
- [26] Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M. The current status of MRI in prostate cancer. *Clinical* 2015;44:225–30.
- [27] Lee DJ, Ahmed HU, Moore CM, Emberton M, Ehdaie B. Multiparametric magnetic resonance imaging in the management and diagnosis of prostate cancer: current applications and strategies. *Curr Urol Rep* 2014;15:390.
- [28] Tefekli A, Tunc M. Future prospects in the diagnosis and management of localized prostate cancer. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:347263.
- [29] Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection Supplementary Issue: Image and Video Acquisition and Processing for Clinical Applications. *Biomed Eng Comput Biol* 2016;77:1–15.
- [30] Rosenkrantz AB, Taneja SS. Prostate MRI can reduce overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Acad Radiol* 2015;22:1000–6.
- [31] Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011;86:373–82.
- [32] Durmus T, Baur A, Hamm B. Multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer. *Rofo* 2014;186:238–46.
- [33] Johansen-Berg H, Behrens T. Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. London: Elsevier Inc.; 2009.
- [34] Jones DK. Diffusion MRI- Theory, Methods and Applications. New York: 2011.
- [35] Luna A, Ribes R, Soto J a. Diffusion MRI Outside the Brain: A Case-Based Review and Clinical Applications. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.

- [36] Koh D, Thoeny H. Diffusion-weighted MR imaging: applications in the body. Springer Berlin Heidelberg; 2010.
- [37] Reiser MF, Semmler W, Hricak H. Magnetic Resonance Tomography. Springer Berlin Heidelberg; 2008.
- [38] Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 1965;42:288-92.
- [39] Dietrich O, Biffar a., Baur-Melnyk a., Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. Eur J Radiol 2010;76:314-22.
- [40] Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. Anat Rec 1999;257:102-9.
- [41] Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. J Magn Reson Imaging 2008;27:1-7.
- [42] Taouli B. Extra-cranial Applications of Diffusion-weighted MRI. Cambridge University Press; 2010.
- [43] Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. Radiographics 2011;31:1059-84.
- [44] Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, Koh D-M, De Keyzer F, Taouli B, et al. Body diffusion kurtosis imaging: Basic principles, applications, and considerations for clinical practice. J Magn Reson Imaging 2015;42:1190-202.
- [45] Jens H. Jensen, Helpner JA. MRI Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Kurtosis Analysis. NMR Biomed 2011;23:698-710.
- [46] Thoeny HC, Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2007;17:1385-93.
- [47] Gore JC, Manning HC, Quarles CC, Waddell KW, Yankeelov TE. Magnetic resonance in the era of molecular imaging of cancer. Magn Reson Imaging 2011;29:587-600.

- [48] Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology Insight: Water diffusion MRI - A potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:220-33.
- [49] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *Am J Roentgenol* 2007;188:1622-35.
- [50] Bihan D Le. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995;8:375-86.
- [51] García Figueiras R, Padhani a. R, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martín C. Imagen funcional tumoral. Parte 1. *Radiologia* 2010;52:208-20.
- [52] Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. *NMR Biomed* 2014;27:25-38.
- [53] Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Miyake H, Fujisawa M, Kawakami F, et al. Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostat. *Eur J Radiol* 2013;82:1219-26.
- [54] Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, Wood BJ, Pinto P a, Choyke PL. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Prostate Cancer. *CA Cancer J Clin* 2016;66:326-36.
- [55] Puech P, Villers a., Ouzzane a., Lemaitre L. Prostate cancer: Diagnosis, parametric imaging and standardized report. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:743-52.
- [56] Bollineni VR, Kramer G, Liu Y, Melidis C, M N. A literature review of the association between diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness in pelvic cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(6):496-502.
- [57] Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015; 68(6):1045-53.

- [58] Pummer K, Rieken M, Augustin H, Gutsch T, Shariat SF. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer. *World J Urol* 2014;32:881–90.
- [59] Hambrock T, Somford DM. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer. *Genitourin Imaging* 2011;259:453–61.
- [60] Giannarini G, Zazzara M, Rossanese M, Palumbo V, Pancot M, Como G, et al. Will multi-parametric Magnetic Resonance Imaging be the future tool to detect clinically significant prostate cancer? *Front Oncol* 2014;4:1–7.
- [61] Esen T, Turkbey B, Patel A, Futterer J. Multiparametric MRI in prostate cancer. *Biomed Res Int* 2014;2014:296810.
- [62] Margolis DJ a. Multiparametric MRI for Localized Prostate Cancer: Lesion Detection and Staging. *Biomed Res Int* 2014;2014:684127.
- [63] Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik B a, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014; 68(1):8-19.
- [64] Johnson LM, Choyke PL, Figg WD, Turkbey B. The Role of MRI in Prostate Cancer Active Surveillance. *Biomed Res Int* 2014;2014:203906.
- [65] Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67(6):1112-112.
- [66] George AK, Pinto P a, Rais-Bahrami S. Multiparametric MRI in the PSA screening era. *Biomed Res Int* 2014;2014:465816.
- [67] Loch R, Fowler K, Schmidt R, Ippolito J, Siegel C, Narra V. Prostate magnetic resonance imaging: challenges of implementation. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014;44:26–37.
- [68] Sankineni S, Osman M, Choyke PL. Functional MRI in prostate cancer detection. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–8.

- [69] Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1929–41.
- [70] Bozgeyik Z, Onur MR, Poyraz AK. The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings. *Quant Imaging Med Surg* 2013;3:269–78.
- [71] Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Thompson L, Stricker P. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:6–20.
- [72] Rais-Bahrami S, Turkbey B, Grant KB, Pinto P a, Choyke PL. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2014;15:387.
- [73] Wu X, Zhang F, Chen R, Zheng W, Yang X. Recent advances in imaging-guided interventions for prostate cancers. *Cancer Lett* 2014;349:114–9.
- [74] Kirkham APS, Haslam P, Keanie JY, McCafferty I, Padhani a R, Punwani S, et al. Prostate MRI: who, when, and how? Report from a UK consensus meeting. *Clin Radiol* 2013;68:1016–23.
- [75] Penzkofer T, Tempany-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR Biomed* 2014;27:3–15.
- [76] Dianat SS, Carter HB, Macura KJ. Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2014;32:1–10.
- [77] Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of Magnetic Resonance Imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192:648–58.
- [78] Kozlowski P, Chang SD, Goldenberg SL. Diffusion-weighted MRI in prostate cancer -- comparison between single-shot fast spin echo and echo planar imaging sequences. *Magn Reson Imaging* 2008;26:72–6.

- [79] De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:343–51.
- [80] Cornud F, Delongchamps NB, Mozer P, Beuvon F, Schull A, Muradyan N, et al. Value of multiparametric MRI in the work-up of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2012;13:82–92.
- [81] Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W, et al. Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acad Radiol* 2012;19:1215–24.
- [82] Shukla-Dave A, Hricak H. Role of MRI in prostate cancer detection. *NMR Biomed* 2013.
- [83] Ridout AJ, Kasivisvanathan V, Emberton M, Moore CM. Role of magnetic resonance imaging in defining a biopsy strategy for detection of prostate cancer. *Int J Urol* 2013; 21(1):5–11.
- [84] Li L, Wang L, Feng Z, Hu Z, Wang G, Yuan X, et al. Prostate cancer magnetic resonance imaging (MRI): multidisciplinary standpoint. *Quant Imaging Med Surg* 2013;3:100–12.
- [85] Trends T, Read W, Jobs A. Prostate MRI: Update and current roles. *Appl Radiol* 2012;17–22.
- [86] Mocikova I, Babela J, Balaz V. Prostate cancer - the role of magnetic resonance imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:103–7.
- [87] Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;61:326–40.
- [88] Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18:71–7.

- [89] Villers A, Marliere F, Ouzzane A, Puech P, Lemaître L. MRI in addition to or as a substitute for prostate biopsy: the clinician's point of view. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:262-7.
- [90] Albertsen PC, Marks LS. MRI before prostate Biopsy: yes or no? *J Urol* 2013;190:1978-2980.
- [91] Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-94.
- [92] Soylu FN, Eggener S, Oto A. Local staging of prostate cancer with MRI. *Diagnostic Interv Radiol* 2012;18:365-73.
- [93] Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology* 2008;249:748-52.
- [94] Wang L. Incremental value of magnetic resonance imaging in the advanced management of prostate cancer. *World J Radiol* 2009;1:3-14.
- [95] Padhani AR, Liu G, Mu-koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Ross BD, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker : Consensus and Recommendations. *Neoplasia* 2009;11:102-25.
- [96] Kim CK, Park BK, Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1461-9.
- [97] Tan CH, Wang J, Kundra V. Diffusion weighted imaging in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011;21:593-603.
- [98] Puech P, Sufana Iancu a, Renard B, Villers a, Lemaitre L. Detecting prostate cancer with MRI - why and how. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:268-78.
- [99] PANEBIANCO V, SCIARRA A, MARCANTONIO A, FORTE V, BIONDI T, LAGHI A, et al. Conventional imaging and Multiparametric Magnetic Resonance (MRI, MRS, DWI, MRP) in the diagnosis of prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imag* 2012;56:331-42.

- [100] Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. *Genitourin Imaging* 2011.
- [101] Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:962–77.
- [102] Johnson LM, Turkbey B, Figg WD, Choyke PL. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:346–53.
- [103] Costa DN, Yuan Q, Xi Y, Rofsky NM, Lenkinski RE, Lotan Y, et al. Comparison of prostate cancer detection at 3-T MRI with and without an endorectal coil: A prospective, paired-patient study. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016; 34(6):255.e7-255.e13.
- [104] Beyersdorff D, Taymoorian K, Knösel T, Schnorr D, Felix R, Hamm B, et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: Comparison of image quality in tumor detection and staging. *Am J Roentgenol* 2005;185:1214–20.
- [105] Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:534–8.
- [106] Shah ZK, Elias SN, Abaza R, Zynger DL, DeRenne LA, Knopp M V, et al. Performance comparison of 1.5-T endorectal coil MRI with 3.0-T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Acad Radiol* 2015;22:467–74.
- [107] Rosenkrantz AB, Kopec M, Kong X, Melamed J, Dakwar G, Babb JS, et al. Prostate cancer vs. post-biopsy hemorrhage: diagnosis with T2- and diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:1387–94.
- [108] Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clin Radiol* 2015;70:1165–76.
- [109] Kim CK, Park SY, Park JJ, Park BK. Diffusion-weighted MRI as a predictor of extracapsular extension in prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2014;202:270–6.

- [110] Giganti F, Coppola A, Ambrosi A, Ravelli S, Esposito A, Freschi M, et al. Apparent diffusion coefficient in the evaluation of side-specific extracapsular extension in prostate cancer: Development and external validation of a nomogram of clinical use. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016; 34(7):1-9.
- [111] Felker ER, Margolis DJ, Nassiri N, Marks LS. Prostate cancer risk stratification with magnetic resonance imaging. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016;34(7):311-319
- [112] Lawrence EM, Gallagher F a., Barrett T, Warren AY, Priest AN, Goldman D, et al. Preoperative 3-T diffusion-weighted MRI for the qualitative and quantitative assessment of extracapsular extension in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:280-6.
- [113] Min BD, Kim WT, Cho BS, Kim Y, Yun SJ, Lee S, et al. Usefulness of a Combined Approach of T1-Weighted , T2-Weighted , Dynamic Contrast-Enhanced , and Diffusion-Weighted Imaging in Prostate Cancer. *Korean J Urol* 2012; 53(12): 830-835.
- [114] Chong Y, Kim CK, Park SY, Park BK, Kwon GY, Park JJ. Value of diffusion-weighted imaging at 3 T for prediction of extracapsular extension in patients with prostate cancer: a preliminary study. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:772-7.
- [115] Anwar SSM, Anwar Khan Z, Shoaib Hamid R, Haroon F, Sayani R, Beg M, et al. Assessment of apparent diffusion coefficient values as predictor of aggressiveness in peripheral zone prostate cancer: comparison with Gleason score. *ISRN Radiol* 2014;2014:263417.
- [116] Mak S, Hulse P, Carrington B. *MRI Manual of Pelvic Cancer*. Informa Healthcare; 2011.
- [117] Prando A. Transition zone prostate cancers: Features, detection, localization, and staging at endorectal MR Imaging: Editorial comment. *Int Braz J Urol* 2006;32:477-8.

- [118] Kasel-Seibert M, Lehmann T, Aschenbach R, Guettler F V., Abubrig M, Grimm M-O, et al. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. *Eur J Radiol* 2016;85:726–31.
- [119] Rosenkrantz AB, Mussi TC, Borofsky MS, Scionti SS, Grasso M, Taneja SS. 3.0 T multiparametric prostate MRI using pelvic phased-array coil: Utility for tumor detection prior to biopsy. *Urol Oncol* 2012; 31(8):1430-5.
- [120] El-Shater Bosaily a., Parker C, Brown LC, Gabe R, Hindley RG, Kaplan R, et al. PROMIS — Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2015; 42: 26–40.
- [121] Hong CW, Amalou H, Xu S, Turkbey B, Yan P, Kruecker J, et al. Prostate biopsy for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:675–84.
- [122] Quintana L, Ward A, Gerrin SJ, Genega EM, Rosen S, Sanda MG, et al. Gleason Misclassification Rate Is Independent of Number of Biopsy Cores in Systematic Biopsy. *Urology* 2016;91:1–7.
- [123] De Cobelli F, Ravelli S, Esposito A, Giganti F, Gallina A, Montorsi F, et al. Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:550–7.
- [124] Arsov C, Becker N, Rabenalt R, Hiester A, Quentin M, Dietzel F, et al. The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(11):2061-8.
- [125] Yerram NK, Volkin D, Turkbey B, Nix J, Hoang AN, Vourganti S, et al. Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:E783–8.
- [126] Rouvière O. Will all patients with suspicion of prostate cancer undergo multiparametric MRI before biopsy in the future? *Diagn Interv Imaging* 2016;97:389–91.

- [127] Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M, Raber M, Capitanio U, Saccà A, et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol Int* 2012;89:126–35.
- [128] Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, Fenstermaker M, Huang R, Wysock JS, et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes. *Eur Urol* 2016;69(3):512-7.
- [129] Brock M, Bodman C Von, Palisaar J, Becker W, Martin-seidel P, Noldus J. Detecting Prostate Cancer A Prospective Comparison of Systematic Prostate Biopsy With Targeted Biopsy Guided by Fused MRI and Transrectal Ultrasound. *Medicine (Baltimore)* 2015; 112(37): 605–611.
- [130] Frye TP, Pinto PA., George AK. Optimizing Patient Population for MP-MRI and Fusion Biopsy for Prostate Cancer Detection. *Curr Urol Rep* 2015; 16(7):50.
- [131] Rooij M de, Crienens S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JPC. Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) Imaging and MR-guided Targeted Biopsy Versus Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy in Diagnosing Prostate Cancer: A Modelling Study from a Health Care Perspective. *Eur Urol* 2014; 66(3):430-6.
- [132] Scarpato KR, Barocas D a. Use of mpMRI in active surveillance for localized prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016; 34(7):320-5.
- [133] Panebianco V, Barchetti F, Manenti G, Aversa T, Catalano C, Simonetti G. MR imaging-guided prostate biopsy: technical features and preliminary results. *Radiol Med* 2015; 120(6):571-8.
- [134] Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, Bladou F, Aprikian A, Kassouf W. Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015;34(3):1–9.

- [135] Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol* 2015;525-32.
- [136] Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, et al. Direct comparison of multiparametric MRI and final histopathology in patients with proven prostate cancer in MRI/Ultrasound-fusion biopsy. *BJU Int* 2016;118(2):213-20.
- [137] Recabal P, Assel M, Sjoberg DD, Lee D, Laudone VP, Touijer K, et al. The Efficacy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and MRI-Targeted Biopsy in Risk Classification for Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol* 2016; 196(2):374-81.
- [138] Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, Katahira K, Morishita S, Kitani K, et al. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol* 2014;83:1740-5.
- [139] Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ a, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016; 122(6):884-92.
- [140] Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology. *Eur Urol* 2014; 67(3):569-76.
- [141] Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. Target detection: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urol Oncol* 2014;32:903-11.
- [142] Habchi H, Bratan F, Paye A, Pagnoux G, Sanzalone T, Mège-Lechevallier F, et al. Value of prostate multiparametric magnetic resonance imaging for predicting biopsy results in first or repeat biopsy. *Clin Radiol* 2014;69:e120-8.

- [143] Ménard C, Paulson E, Nyholm T, McLaughlin P, Liney G, Dirix P, et al. Role of Prostate MR Imaging in Radiation Oncology. *Radiol Clin North Am* 2018; 56(2):319-325.
- [144] De Visschere PJ, Vargas HA, Ost P, De Meerleer GO, Villeirs GM. Imaging treated prostate cancer. *Abdom Imaging* 2013;38(6): 1431-1446.
- [145] Kim CK, Park BK, Park W, Kim SS. Prostate MR imaging at 3T using a phased-arrayed coil in predicting locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: preliminary experience. *Abdom Imaging* 2010;35:246-52.
- [146] Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013;23:1745-52.
- [147] Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M. Performance of multi-parametric MRI in men at risk of prostate cancer prior to first biopsy : a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as reference standard. *Urol Oncol* 2014;17:67-73.
- [148] Willis SR, Ahmed HU, Moore CM, Donaldson I, Emberton M, Miners AH, et al. Multiparametric MRI followed by targeted prostate biopsy for men with suspected prostate cancer: a clinical decision analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004895.
- [149] Lotan Y, Haddad AQ, Costa DN, Pedrosa I, Rofsky NM, Roehrborn CG. Decision analysis model comparing cost of multiparametric magnetic resonance imaging vs. repeat biopsy for detection of prostate cancer in men with prior negative findings on biopsy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015; 33(6):266.e9-16.
- [150] Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study. *J Urol* 2014; 192(1):67-74.

- [151] Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: Comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011;61:622-3.
- [152] Renard-Penna R, Roupret M, Comp  rat E, Rozet F, Granger B, Barkatz J, et al. Relationship between non-suspicious MRI and insignificant prostate cancer: results from a monocentric study. *World J Urol* 2016; 34(5):673-8.
- [153] Litjens G, Debats O, Barentsz J, Karssemeijer N, Huisman H. Computer-aided detection of prostate cancer in MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 2014;33:1083-92.
- [154] Mazzoni LN, Lucarini S, Chiti S, Busoni S, Gori C, Menchi I. Diffusion-weighted signal models in healthy and cancerous peripheral prostate tissues: comparison of outcomes obtained at different b-values. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:512-508.
- [155] Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Yoshikawa T, Ohno Y, Obara M, et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²). *J Magn Reson Imaging* 2012;36:198-205.
- [156] Grant KB, Agarwal HK, Shih JH, Bernardo M, Pang Y, Daar D, et al. Comparison of calculated and acquired high b value diffusion-weighted imaging in prostate cancer. *Abdom Imaging* 2015; 40(3):578-86.
- [157] Vural M, Erta   G, Onay A, Acar   . Conspicuity of Peripheral Zone Prostate Cancer on Computed Diffusion-Weighted Imaging: Comparison of cDWI 1500, cDWI 2000, and cDWI 3000. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-6.
- [158] Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K. High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio. *Magn Reson Med Sci* 2008;7:93-9.
- [159] Tamada T, Kanomata N, Sone T, Jo Y, Miyaji Y, Higashi H, et al. High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS One* 2014;9:1-8.

- [160] Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol* 2012;22:703–9.
- [161] Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W33–7.
- [162] Rosenkrantz AB, Chandarana H, Hindman N, Deng F-M, Babb JS, Taneja SS, et al. Computed diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T: impact on image quality and tumour detection. *Eur Radiol* 2013;23:3170–7.
- [163] Afifi AHAA, Etaby AN, Ahmad MAY, Farghaly YT. Value of diffusion weighted magnetic resonance imaging in the prediction of cancer prostate. *Alexandria J Med* 2013;49:57–66.
- [164] Watanabe Y, Nagayama M, Araki T, Terai A, Okumura A, Amoh Y, et al. Targeted biopsy based on ADC map in the detection and localization of prostate cancer: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1168–77.
- [165] Kiliç R, Doluoglu OG, Sakman B, Ciliz DS, Yüksel E, Adsan O, et al. The correlation between Diffusion-Weighted Imaging and histopathological evaluation of 356 prostate biopsy sites in patients with prostatic diseases. *ISRN Urol* 2012;2012:1–5.
- [166] Carbone SF, Pirtoli L, Ricci V, Carfagno T, Tini P, La Penna A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance diagnosis of local recurrences of prostate cancer after radical prostatectomy: preliminary evaluation on twenty-seven cases. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–8.
- [167] Lee DH, Koo KC, Lee SH, Rha KH, Choi YD, Hong SJ, et al. Low-risk prostate cancer patients without visible tumor (T1c) on multiparametric MRI could qualify for active surveillance candidate even if they did not meet inclusion criteria of active surveillance protocol. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:553–8.

- [168] Hricak H, Mazaheri Y, Vargas HA, Akin O, Goldman AD. Reducing the influence of b-value selection on diffusion-weighted imaging of the prostate: evaluation of a revised monoexponential model within a clinical setting. *Magn Reson Imaging* 2013;35:660–8.
- [169] Caivano R, Rabasco P, Lotumolo A, Cirillo P, D’Antuono F, Zandolino A, et al. Comparison between Gleason score and apparent diffusion coefficient obtained from diffusion-weighted imaging of prostate cancer patients. *Cancer Invest* 2013;31:625–9.
- [170] Koo JH, Kim CK, Choi D, Park BK, Kwon GY, Kim B. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of prostate cancer: optimal B value at 3T. *Korean J Radiol* 2013;14:61–9.
- [171] Manenti G, Nezzo M, Chegai F, Vasili E, Bonanno E, Simonetti G. DWI of prostate cancer: optimal b-value in clinical practice. *Prostate Cancer* 2014;2014:1–9.
- [172] Rosenkrantz AB, Triolo MJ, Melamed J, Rusinek H, Taneja SS, Deng F-M. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within Gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:708–14.
- [173] Wang X, Qian Y, Liu B, Cao L, Fan Y, Zhang JJ, et al. High-b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer at 3 T. *Clin Radiol* 2014;69:1165–70.
- [174] Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging* 2014;42:446–53.
- [175] Kim TH, Jeong JY, Lee SW, Kim CK, Park BK, Sung HH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of insignificant prostate cancer in potential candidates for active surveillance. *Eur Radiol* 2015;25:1786–92.
- [176] Korn N, Kurhanewicz J, Banerjee S, Starobinets O, Saritas E, Noworolski S. Reduced-FOV excitation decreases susceptibility artifact in Diffusion-Weighted MRI with endorectal coil for prostate cancer detection. *Magn Reson Imaging* 2015;33:56–62.

- [177] Jambor I, Merisaari H, Aronen HJ, Järvinen J, Saunavaara J, Kauko T, et al. Optimization of b-value distribution for biexponential diffusion-weighted MR imaging of normal prostate. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1213–22.
- [178] Jambor I, Merisaari H, Taimen P, Boström P, Minn H, Pesola M, et al. Evaluation of different mathematical models for diffusion-weighted imaging of normal prostate and prostate cancer using high b-values: A repeatability study. *Magn Reson Med* 2014;73:1988–98.
- [179] Peng Y, Jiang Y, Antic T, Sethi I, Schmid-Tannwald C, Eggner S, et al. Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: Impact of b values. *Am J Roentgenol* 2014;202:247–53.
- [180] Suo S, Chen X, Wu L, Zhang X, Yao Q, Fan Y, et al. Non-Gaussian water diffusion kurtosis imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 2014;32:421–7.
- [181] Bae H, Yoshida S, Matsuoka Y, Nakajima H, Ito E, Tanaka H, et al. Apparent diffusion coefficient value as a biomarker reflecting morphological and biological features of prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2014;46:555–61.
- [182] Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:374–81.
- [183] Liss MA, White NS, Parsons JK, Schenker-Ahmed NM, Rakow-Penner R, Kuperman JM, et al. MRI-Derived Restriction Spectrum Imaging Cellularity Index is Associated with High Grade Prostate Cancer on Radical Prostatectomy Specimens. *Front Oncol* 2015;5:1–8.
- [184] Fedorov A, Penzkofer T, Hirsch MS, Flood TA, Vangel MG, Masry P, et al. The role of pathology correlation approach in prostate cancer index lesion detection and quantitative analysis with multiparametric MRI. *Acad Radiol* 2015;22:548–55.

- [185] Renard Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Mozer P, Léon P, Varinot J, et al. Apparent diffusion coefficient value is a strong predictor of unsuspected aggressiveness of prostate cancer before radical prostatectomy. *World J Urol* 2016; 34(10):1389-95.
- [186] Li B, Cai W, Lv D, Guo X, Zhang J, Wang X, et al. Comparison of MRS and DWI in the diagnosis of prostate cancer based on sextant analysis. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:194-200.
- [187] Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, et al. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. *Eur Radiol* 2012;22:1820-8.
- [188] Tamura C, Shinmoto H, Soga S, Okamura T, Sato H, Okuaki T, et al. Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:723-9.
- [189] Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, Babb JS, Mussi TC, Melamed J, et al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer. *Radiology* 2012;264:126-35.
- [190] Koh D-M, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1351-61.
- [191] Toivonen J, Merisaari H, Pesola M, Taimen P, Boström PJ, Pahikkala T, et al. Mathematical models for diffusion-weighted imaging of prostate cancer using b values up to 2000 s/mm²: Correlation with Gleason score and repeatability of region of interest analysis. *Magn Reson Med* 2015;74:1116-24.
- [192] Bourne RM, Panagiotaki E, Bongers A, Sved P, Watson G, Alexander DC. Information theoretic ranking of four models of diffusion attenuation in fresh and fixed prostate tissue ex vivo. *Magn Reson Med* 2013; 72(5):1418-26
- [193] Quentin M, Blondin D, Klasen J, Lanzman RS, Miese F-R, Arsov C, et al. Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2012;30:1468-74.

- [194] Steiger P, Thoeny HC. Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. *Cancer Imaging* 2016;16:9.
- [195] Rinaldi D, Fiocchi F, Ligabue G, Bianchi G, Torricelli P. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer evaluation. *Radiol Med* 2012;117:1429–40.
- [196] Osugi K, Tanimoto A, Nakashima J, Shinoda K, Hashiguchi A, Oya M, et al. What is the most effective tool for detecting prostate cancer using a standard MR scanner? *Magn Reson Med Sci* 2013;12:271–80.
- [197] Rosenkrantz AB, Hindman N, Lim RP, Das K, Babb JS, Mussi TC, et al. Diffusion-weighted imaging of the prostate: Comparison of b1000 and b2000 image sets for index lesion detection. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:694–700.
- [198] Yağci AB, Ozari N, Aybek Z, Düzcan E. The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagnostic Interv Radiol* 2011;17:130–4.
- [199] Giles SL, Morgan VA, Riches SF, Thomas K, Parker C, deSouza NM. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:586–91.
- [200] Turkbey B, Locklin J, Baccala AA, Shih JH, Wood BJ, Pinto PA, et al. Is Apparent Diffusion Coefficient Associated with Clinical Risk Scores for Prostate Cancers that are visible on 3T MR images? *Radiology* 2011; 258(2):488-95
- [201] Rosenkrantz AB, Meng X, Ream JM, Babb JS, Deng F-M, Rusinek H, et al. Likert score 3 prostate lesions: Association between whole-lesion ADC metrics and pathologic findings at MRI/ultrasound fusion targeted biopsy. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43(2):325-32.
- [202] Luczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Domalik A, Cwierz A, Kasperkiewicz H, Blecharz P, et al. The utility of Diffusion Weighted Imaging (DWI) using Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values in discriminating between prostate cancer and normal tissue. *Pol J Radiol* 2014;79:450–5.

- [203] Nagayama M, Watanabe Y, Terai A, Araki T, Notohara K, Okumura A, et al. Determination of the cutoff level of apparent diffusion coefficient values for detection of prostate cancer. *Jpn J Radiol* 2011;29:488–94.
- [204] Ren J, Huan Y, Wang H, Zhao H, Ge Y, Chang Y, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. *Abdom Imaging* 2008;33:724–8.
- [205] Riches SF, Hawtin K, Charles-Edwards EM, de Souza NM. Diffusion-weighted imaging of the prostate and rectal wall: comparison of biexponential and monoexponential modelled diffusion and associated perfusion coefficients. *NMR Biomed* 2009;22:318–25.
- [206] deSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63:774–82.
- [207] Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate Cancer: Differentiation of Central Gland Cancer from Benign Prostatic Hyperplasia by Using Purpose: Methods: Results: Genitourin Imaging 2010;257:715–23.
- [208] Ibrahiem EI, Mohsen T, Nabeeh AM, Osman Y, Hekal IA, Abou El-Ghar M. DWI-MRI: single, informative, and noninvasive technique for prostate cancer diagnosis. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012:973450.
- [209] Park SY, Oh YT, Jung DC, Cho NH, Choi YD, Rha KH, et al. Diffusion-weighted Imaging (DWI) Predicts Upgrading of Gleason Score in Biopsy-proven Low-grade Prostate Cancers. *BJU Int* 2017; 119(1):57-66.
- [210] Zhang YD, Wang Q, Wu CJ, Wang XN, Zhang J, Liu H, et al. The histogram analysis of Diffusion-Weighted intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging for differentiating the gleason grade of prostate cancer. *Eur Radiol* 2015;25:994–1004.
- [211] Quentin M, Pentang G, Schimmöller L, Kott O, Müller-Lutz A, Blondin D, et al. Feasibility of diffusional kurtosis tensor imaging in prostate MRI for the assessment of prostate cancer: Preliminary results. *Magn Reson Imaging* 2014;32:880–5.

- [212] Sadinski M, Medved M, Karademir I, Wang S, Peng Y, Jiang Y, et al. Short-term reproducibility of apparent diffusion coefficient estimated from diffusion-weighted MRI of the prostate. *Abdom Imaging* 2015;40:2523–8.
- [213] Bittencourt LK, Barentsz JO, De Miranda LCD, Gasparetto EL. Prostate MRI: Diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol* 2012;22:468–75.
- [214] Lebovici A, Sfrangeu SA, Feier D, Caraiani C, Lucan C, Suci M, et al. Evaluation of the normal-to-diseased apparent diffusion coefficient ratio as an indicator of prostate cancer aggressiveness. *BMC Med Imaging* 2014;14:15.
- [215] Itatani R, Namimoto T, Yoshimura A, Katahira K, Noda S, Toyonari N, et al. Clinical utility of the normalized apparent diffusion coefficient for preoperative evaluation of the aggressiveness of prostate cancer. *Jpn J Radiol* 2014;32:685–91.
- [216] Wang Q, Li H, Yan X, Wu C-J, Liu X-S, Shi H-B, et al. Histogram analysis of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging in differentiation of pathologic Gleason grade of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015;33:1–10.
- [217] Rosenkrantz AB, Prabhu V, Sigmund EE, Babb JS, Deng FM, Taneja SS. Utility of diffusional kurtosis imaging as a marker of adverse pathologic outcomes among prostate cancer active surveillance candidates undergoing radical prostatectomy. *Am J Roentgenol* 2013;201:840–6.
- [218] Liu X, Peng W, Zhou L, Wang H. Biexponential apparent diffusion coefficients values in the prostate: comparison among normal tissue, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Korean J Radiol* 2013;14:222–32.
- [219] Valerio M, Zini C, Fierro D, Giura F, Colarieti A, Giuliani A, et al. 3T multiparametric MRI of the prostate: Does intravoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone? *Eur J Radiol* 2016;85:790–4.

- [220] Carbone SF, Marotti N, Belmonte G, Ricci V, Pirtoli L. Simplified biexponential model of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI): a quantitative analysis for prostate tissue characterization. *ECR* 2013; 2013:1–16.
- [221] Pang Y, Turkbey B, Bernardo M, Kruecker J, Kadoury S, Merino MJ, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different b-value combinations. *Magn Reson Med* 2013;69:553–62.
- [222] Liu X, Zhou L, Peng W, Wang C, Wang H. Differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using monoexponential and biexponential diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging* 2013;31:1318–24.
- [223] Mulkern RV, Barnes AS, Haker SJ, Hung YP, Rybicki FJ, Maier SE, et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. *Magn Reson Imaging* 2006;24:563–8.
- [224] Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, Higuchi N, Okuda S, Kuribayashi S, et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 2009;27:355–9.
- [225] Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:391–7.
- [226] Qi WX, Zhang Q, Li P, Zhang XM, Zhang GY, Wu B, et al. The predictive role of ADC values in prostate cancer patients treated with carbon-ion radiotherapy: initial clinical experience at Shanghai Proton and Heavy Ion Center (SPHIC). *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:1361–7.
- [227] Kim AY, Kim CK, Park SY, Park BK. Diffusion-weighted imaging to evaluate for changes from androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2014;203:W645–50.
- [228] Marquardt DW. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *J Soc Ind Appl Math* 1963;11:431–41.

- [229] Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016; 26(6):1606-12.
- [230] Feng Z, Min X, Margolis DJA, Duan C, Chen Y, Sah K, et al. Evaluation of different mathematical models and different b-value ranges of diffusion-weighted imaging in peripheral zone prostate cancer detection using b-value up to 4500. *PLoS One* 2017:1–15.
- [231] De Perrot T, Scheffler M, Boto J, Delattre BM, Combescure C, Pusztaszeri M, et al. Diffusion in prostate cancer detection on a 3T scanner: How many b-values are needed? *J Magn Reson Imaging* 2016;44:601–9.
- [232] Zhang K, Shen Y, Zhang X, Ma L, Wang H, An N, et al. Predicting Prostate Biopsy Outcomes: A Preliminary Investigation on Screening with Ultrahigh B-Value Diffusion-Weighted Imaging as an Innovative Diagnostic Biomarker. *PLoS One* 2016; 11(3):e0151176.
- [233] Merisaari H, Toivonen J, Pesola M, Taimen P, Boström PJ, Pahikkala T, et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer: effect of b-value distribution on repeatability and cancer characterization. *Magn Reson Imaging* 2015;33:1212–8.
- [234] Tamada T, Prabhu V, Li J, Babb JS, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness-Comparison between Conventional and Kurtosis Models. *Radiology* 2017;284:100–8.
- [235] Reers H, Jacot A, Forstmeier W. Evaluation of different mathematical models and different b-value ranges of diffusion-weighted imaging in peripheral zone prostate cancer detection using b-value up to 4500 s/mm². *PLoS One* 2017; 12(2):e0172127.
- [236] Roethke MC, Kuder TA, Kuru TH, Fenchel M, Hadaschik BA, Laun FB, et al. Evaluation of Diffusion Kurtosis Imaging Versus Standard Diffusion Imaging for Detection and Grading of Peripheral Zone Prostate Cancer. *Invest Radiol* 2015;50:483–9.

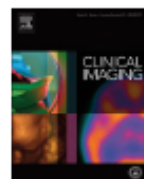
- [237] Gondo T, Hricak H, Sala E, Zheng J, Moskowitz CS, Bernstein M, et al. Multiparametric 3T MRI for the prediction of pathological downgrading after radical prostatectomy in patients with biopsy-proven Gleason score 3 + 4 prostate cancer. *Eur Radiol* 2014;24:3161–70.
- [238] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amissah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981–7.
- [239] Philippou Y, Raja H, Gnanapragasam VJ. Active surveillance of prostate cancer: a questionnaire survey of urologists, clinical oncologists and urology nurse specialists across three cancer networks in the United Kingdom. *BMC Urol* 2015;15:52.
- [240] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *Eur Urol* 2015;2:1019–24.

Anexos



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Imaging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinimag

Original Article

Apparent diffusion coefficient in the analysis of prostate cancer: determination of optimal b-value pair to differentiate normal from malignant tissue



Nuno Adubeiro^{a,b,*}, Maria Luísa Nogueira^c, Rita G. Nunes^d, Hugo Alexandre Ferreira^e,
Eduardo Ribeiro^{f,g}, José Maria Ferreira La Fuente^{h,i}

^a Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar (ICBAS), University of Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

^b Department of Radiology, School of Health of Porto/Polytechnic Institute of Porto (ESS/IPP), Rua Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal

^c Department of Radiology, School of Health of Porto/Polytechnic Institute of Porto (ESS/IPP), Rua Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal

^d Institute for Systems and Robotics and Department of Bioengineering, LARSyS, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Av. Rovisco Pais 1, 1049-001 Lisboa, Portugal

^e Institute of Biophysics and Biomedical Engineering (IBEB), Faculty of Sciences, University of Lisbon, Campo Grande, 1749-016 Lisboa, Portugal

^f Department of Radiology, MRI Unit, Centro Hospitalar do Porto, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

^g Department of Radiology, School of Health of Porto (ESS), Rua Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal

^h Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar (ICBAS), University of Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

ⁱ Department of Urology, Centro Hospitalar Porto (CHP), Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:

ADC

B-value

Diffusion weighted imaging

Prostate cancer

ABSTRACT

Purpose: Determining optimal b-value pair for differentiation between normal and prostate cancer (PCa) tissues. **Methods:** Forty-three patients with diagnosis or PCa symptoms were included. Apparent diffusion coefficient (ADC) was estimated using minimum and maximum b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500 s/mm² and 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm², respectively. Diagnostic performances were evaluated when Area-under-the-curve (AUC) > 95%.

Results: 15 of the 35 b-values pair surpassed this AUC threshold. The pair (50, 2000 s/mm²) provided the highest AUC (96%) with ADC cutoff 0.89×10^{-3} mm²/s, sensitivity 95.9%, specificity 93.2% and accuracy 94.4%.

Conclusions: The best b-value pair was b = 50, 2000 s/mm².

1. Introduction

Diagnosing prostate disease is a complex task and typically requires a combination of clinical, biochemical and imaging biomarkers [1,2]. Specifically, the diagnosis of prostate cancer (PCa) is based on clinical symptoms, digital rectal examination, prostate specific antigen (PSA) levels, transrectal ultrasonography (TRUS) and tissue sample biopsy guided by TRUS, from which histopathological tissues are graded using the Gleason Score (GS). Despite advances in these techniques, the accuracy of the tests remains limited, missing some PCa cases [3].

Multi-parametric magnetic resonance imaging (MP-MRI) can aid in the detection and characterization of PCa combining anatomical, functional and molecular imaging, providing improved support for decision-making regarding clinical treatment [4,5]. This MP-MRI approach includes the use of diffusion-weighted imaging (DWI) for

studying the prostate. DWI provides qualitative and quantitative microstructural information, in a non-invasive manner, making use of water diffusion to probe prostatic tissue [6]. DWI measures the motion of water molecules within tissues, which is influenced by the presence of intra and extracellular compartments as well as intravascular spaces. The apparent diffusion coefficient (ADC) is a measure of water mobility and can be estimated from the signal intensity (SI) decay between two or more images exhibiting different levels of diffusion contrast (quantified by the b-value). Previous studies reported reduced ADC values in PCa compared to benign and healthy tissue [7,8]. In order for ADC quantification to become more widespread in the clinic, it is essential to standardize prostate DWI protocols. Several parameters influence both the acquisition time and the measured ADC values, impacting the accuracy of the technique; these include the repetition time (TR), the echo time (TE) and the number and the choice of b-values [7,9–11].

* Corresponding author at: School of Health of Porto/Polytechnic Institute of Porto (ESS/IPP), Rua Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal; Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar (ICBAS), University of Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal.

E-mail address: nca@euipp.pt (N. Adubeiro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.09.004>

Received 1 June 2017; Received in revised form 4 September 2017; Accepted 6 September 2017
0899-7071/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

To minimize scanning time, while maintaining the best possible diagnostic performance, the determination of an optimal pair of b-values is desirable. Choosing the maximum and minimum b-values for adequate ADC estimation thus becomes critical. Recent recommendations state that the minimum b-value should range between 50 and 100 s/mm², to reduce the impact of micro-perfusion in capillaries on the ADC estimate, while the maximum b-value should be chosen within the 800–1000 s/mm² interval [12]. However, it has been acknowledged that visual evaluation of DWI acquired with b-values higher than 1400 s/mm² can be advantageous due to improved lesion conspicuity [12]. Several studies have already explored pairs of b-values with maximum b-values beyond this limit for ADC quantification [7,8,10,11,13]. However, there is still no consensus regarding the optimal b-value pair at 3 T. A study by Wang et al. [11] at 3.0 T compared diagnostic performance for different maximum b-values, but selected a fixed minimum b-value of 0 s/mm², which is not in agreement with current guidelines [12].

At 1.5 T, Peng et al. [10] compared seven b-value pairs ranging from 0 to 2000 s/mm² obtaining an ADC cut-off of 1.44×10^{-3} mm²/s, with the highest sensitivity (86.2%) and specificity (92.3%) for the b-value pair 0, 1000 s/mm². However, since the signal-to-noise ratio (SNR) of the images is dependent on the field strength, the role of higher b-values for ADC quantification needs to be reevaluated at 3 T.

The purpose of this study was therefore to evaluate the optimal pair of b-values for ADC estimation at 3.0 T, resulting in the best performance for differentiating healthy tissue from PCa.

2. Methods

2.1. Subjects and lesions

This prospective study was approved by the Hospital Ethics Committee (reference number 251/12(190-DEFL/195-CES)), and all patients gave written informed consent.

One-hundred consecutive male patients, referred to our institution from October 2013 to January 2015, with previous diagnosis or symptoms suggestive of PCa and clinical indication to perform pelvic MRI, were enrolled in the study. Exclusion criteria were: a) prior surgery, hormonal or radiation therapy before MP-MRI ($n = 11$); b) MP-MRI analysis without detected lesions ($n = 19$); c) absence of positive histological PCa results obtained up to 6 months from MRI examination ($n = 24$); and d) diffusion images with artifacts ($n = 3$). The final number of patients was reduced to 43 (average age of 63, age range: 45–76 years old). The pathologic confirmation of PCa was made by TRUS biopsy ($n = 21$) or prostatectomy ($n = 22$).

2.2. MR equipment and image acquisition protocol

Prostate MP-MRI was done using a 3 T MR scanner (Achieva TX with Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands) equipped with a 32 channel phased-array coil. The MRI protocol included: T2-weighted (w) turbo spin-echo (TSE) sequence in the axial and coronal planes TR, 4000 ms; TE, 100 ms; thickness, 3 mm; matrix, 200×200 ; number of excitations (NEX) 2; scan time 1:12 min; sagittal T2-w TSE sequence (TR, 4000 ms; TE, 140 ms; thickness, 3.5 mm; matrix, 232×200 ; NEX 2; scan time 1:12 min); axial T1-w TSE sequence (TR, 589 ms; TE, 20 ms; thickness, 3.5 mm; matrix, 316×269 ; NEX 2; scan time 2:12 min); axial T2-w TSE sequence (TR, 4722 ms; TE, 140 ms; thickness, 3.5 mm; matrix, 432×400 ; NEX 2; scan time 2:40 min) with spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR); dynamic axial T1-w contrast-enhanced fast field echo (CE-FFE-T1) with fat saturation (TR, 6.4 ms; TE, 3.2 ms; thickness, 3 mm; matrix, 160×160 ; NEX 3; scan time 2:39 min). DWI was acquired before the dynamic sequence with a single-shot spin-echo echo-planar imaging (SS-SE-EPI) sequence with SPIR for fat suppression and parallel imaging. Sensitizing diffusion gradients were applied in the -x, -y and -z

directions to generate 3-scan trace images with b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm² (slice thickness 6 mm; TR 3258 ms; TE, 66 ms, matrix, 124×100 , field-of-view 375×375 mm²; NEX 2; scan time 13:21 min).

2.3. Data analysis

Prostate images were evaluated by a radiologist (with > 5 years of experience) who localized and described the lesions combining information from morphologic and dynamic images.

Taking into account the clinical imaging report, two radiology researchers, with training in DWI (both with over 5 years of experience), localized the lesions in the DW images. T1-w and T2-w images were evaluated to avoid areas of post-biopsy hemorrhage and ADC maps were generated to rule out T2-w shine-through effects. The slice that better depicted the lesion, corresponding to its highest dimension was chosen, accounting for the prostate sector identified by the prostatectomy or TRUS biopsy report.

Regions of interest (ROI) were drawn around the lesion encompassing the hyperintense region at $b = 2000$ s/mm² and copied to the other diffusion images. Regarding healthy glandular tissue, ROI were drawn in T2-w images with a fixed size of 21.75 mm² in the peripheral zone (PZ) and in the central gland (CG) and copied to the DW images. These images were then visualized so as to ensure that the ROI fell within the intended anatomical structure and did not exhibit hyperintense signal in $b2000$ s/mm². Furthermore, to avoid MRI-occult lesions, the histology reports were taken into account when delineating the ROI. Mean signal intensities (SI) for each DW image were recorded for both regions of healthy tissue and lesions.

ADC maps were generated for each b-value combination using the software Osirix Dicom Viewer version 5.6.1. with the equation [14]:

$$ADC = -\ln(SI_{b2}/SI_{b1})/(b2 - b1)$$

where SI_{b2} is the SI corresponding to the higher b-value $b2$, and SI_{b1} corresponded to the lower b-value $b1$.

The ADC was estimated using different combinations of minimum b-values of 0, 50, 100, 150, 200, 500 s/mm² and maximum b-values of 500, 800, 1100, 1400, 1700 and 2000 s/mm², resulting in thirty five studied b-value combinations (e.g. 0, 800; 0, 2000; 50, 1000; 100, 2000 s/mm² and so forth). The b-value combination 500,500 s/mm² was ruled out.

2.4. Statistical analysis and clinical validation

A descriptive analysis was performed for normal tissue and PCa. For each b-value combination, mean ADC values and standard deviations (SD) were computed for healthy tissue and malignant lesions.

For all the 35 b-value combinations, the area-under-the-curve (AUC) was estimated by receiver operating characteristics (ROC) analysis. The best pairs of b-values were identified as the combinations that showed AUC > 95%. The pairs of b-values that did not fulfill this criterion were excluded. For the best b-value pairs, ADC cut-off and diagnostic performance were calculated considering Youden statistics and the minimum distance between the ROC curve and the ideal point of coordinates (0, 1). AUC comparison for obtained ROC curves was done according to Delong et al. using MedCalc software version 17 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) [15].

The Mann-Whitney test was used to evaluate differences between PCa and normal tissue, both globally and by region of lesion localization, for the best b-value combinations.

Overall differences in mean ADC values between the best b-value pairs were assessed, using the Friedman nonparametric repeated measures analysis of variance test.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 20.0 was used for analysis and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

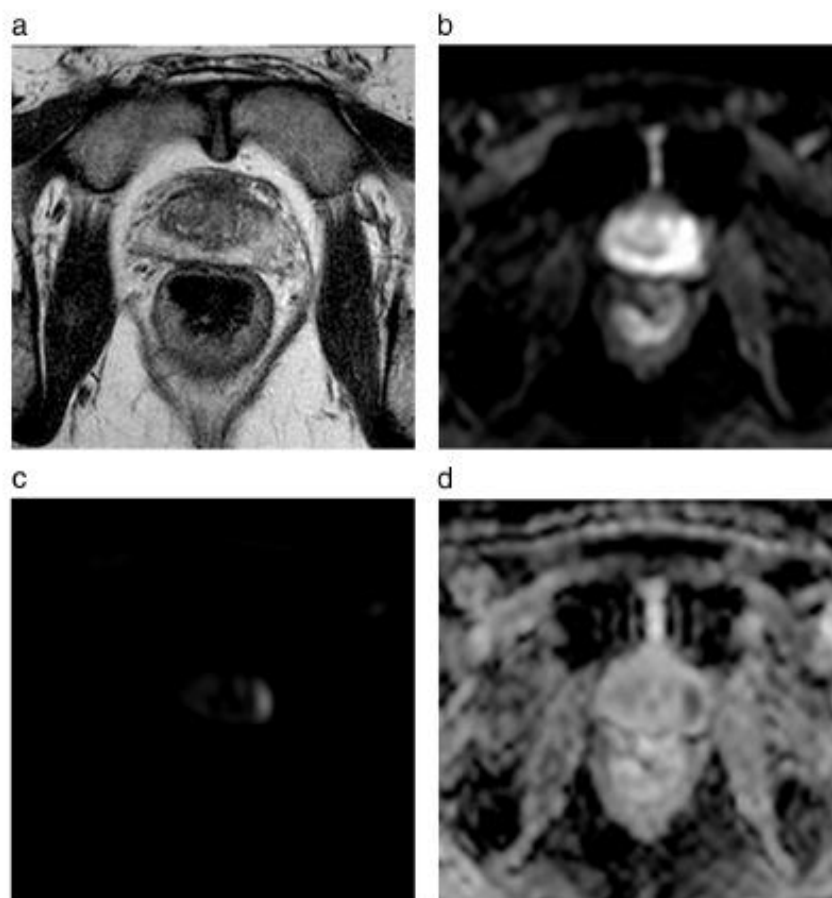


Fig. 1. A 65-years-old patient with PCa in the left PZ of the prostate. (a) T2-w image shows a hypointense signal area in the left PZ. (b) DWI image with a b-value of 50 s/mm². (c) DWI image with a b-value of 2000 s/mm² showing a hyperintense signal area corresponding to the tumor. (d) The corresponding ADC map estimated from b = 50, 2000 s/mm² shows a hypointense area, confirming the presence of the lesion. Mean ADC in the lesion was 0.68×10^{-3} mm²/s.

3. Results

3.1. Subject and lesion characterization

The final sample included 43 patients diagnosed with PCa. Median \pm interquartile range PSA values were 7.0 ± 4.2 ng/dL. The median \pm interquartile range area of the 43 lesions was 14 ± 7 mm². Thirty-five lesions were localized in the PZ, 5 in the OG and 3 involved both regions. Of the 43 lesions, 7 had a GS 3 + 3, 13 GS 3 + 4, 15 GS 4 + 3, 4 GS 4 + 4 and 4 GS 4 + 5. In the CG portion, 3 lesions were classified as GS 3 + 3, 1 GS 3 + 4 and 1 GS 4 + 4. In the PZ, lesions were classified as: 4 GS 3 + 3, 12 GS 3 + 4, 12 GS 4 + 3, 3 GS 4 + 4 and 4 GS 4 + 5. Three lesions localized between the 2 different zones were classified as GS 4 + 3. For 22 lesions, histological results were performed by prostatectomy (2 in the CG, 19 in the PZ and 1 in both areas). For the other 21 lesions histology was obtained from TRUS biopsy.

Fig. 1 illustrates a case of a 65-years-old patient with PCa and includes different types of images: T2-w (Fig.1a), DWI with a b-value of 50 s/mm² (Fig.1b), b-value of 2000 s/mm² (Fig.1c) and the corresponding ADC map (Fig.1d).

3.2. ADC values by tissue type

Mean ADC ranges for all prostate tissues in the different localizations are summarized in Table 1, considering the 35 b-value pairs studied.

For the combinations that included a minimum b-value of 0 s/mm², absolute ranges of mean ADC were higher for all the tissues, compared

to when a higher minimum b-value was used.

Also, maximum b-values seemed to influence the range of ADC values. When maximum b-values increased, the range of absolute mean ADC values tended to decrease for all tissue types.

3.3. Diagnostic performance and mean ADC values

For all the 35 b-value combinations, AUC ranged from 90.0%–96.0%. For the best 15 b-value combinations having AUC > 95%, the ADC cut-offs and diagnostic performance in lesion discrimination are presented in Table 2.

The AUC ranged from 95.1% to 96% to separate PCa from normal tissue. The comparison between ROC curves showed no significant differences in AUC between the best b-value pairs ($p > 0.05$). In any case, from the best combinations, the b-value pair 50, 2000 s/mm² showed the highest AUC (96.0%). Using an ADC cut-off of 0.89×10^{-3} mm²/s sensitivity, specificity and accuracy were 95.5%, 93.2% and 94.4%, respectively. Fig. 2 presents the ADC distribution for normal (including peripheral zone and central gland) and malignant tissue for the b-value combination 50, 2000 s/mm² and corresponding ADC cut-off value used to separate PCa from normal tissue.

A detailed analysis of ADC values for normal tissue by region and PCa lesion localization for the 15 best b-value pair combinations is shown in Table 3. For all b-value combinations, mean ADC values showed significant differences between normal tissue and PCa globally ($p < 0.001$), in the PZ region ($p < 0.001$) and in the CG region ($p < 0.001$).

According to the performed Friedman test, mean ADC values for PCa and normal tissue were significantly different between the best b-

Table 1

Summary of mean ADC ranges for normal and PCA tissues for the 35 b-value combinations studied globally and by prostate region.

b-value pairs (s/mm ²)	ADC in PCA ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)			ADC in Healthy tissue ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		
	Global	PZ	CG	Global	PZ	CG
All 35 studied combinations	0.56–1.32	0.56–1.33	0.53–1.26	0.81–1.74	0.81–1.89	0.80–1.74
b _{min} = 0	0.75–1.32	0.75–1.33	0.71–1.26	1.07–1.87	1.08–1.89	1.03–1.74
b _{min} > 0	0.56–1.16	0.56–1.17	0.53–1.08	0.81–1.68	0.81–1.70	0.80–1.55
b _{max} ≤ 1100	0.76–1.32	0.77–1.32	0.70–1.26	1.15–1.87	1.16–1.89	1.08–1.74
b _{min} = 0; b _{max} ≤ 1100	1.01–1.32	1.02–1.33	0.96–1.26	1.48–1.87	1.49–1.89	1.38–1.74
b _{min} > 0; b _{max} ≤ 1100	0.76–1.16	0.77–1.17	0.70–1.08	1.15–1.68	1.16–1.70	1.08–1.55
b _{max} ≥ 1100	0.56–1.01	0.56–1.02	0.53–0.96	0.81–1.48	0.81–1.49	0.80–1.38
b _{min} = 0; b _{max} ≥ 1100	0.75–1.01	0.75–1.02	0.71–0.96	1.07–1.48	1.08–1.49	1.03–1.38
b _{min} > 0; b _{max} ≥ 1100	0.56–0.93	0.56–0.94	0.53–0.86	0.81–1.38	0.81–1.39	0.80–1.28

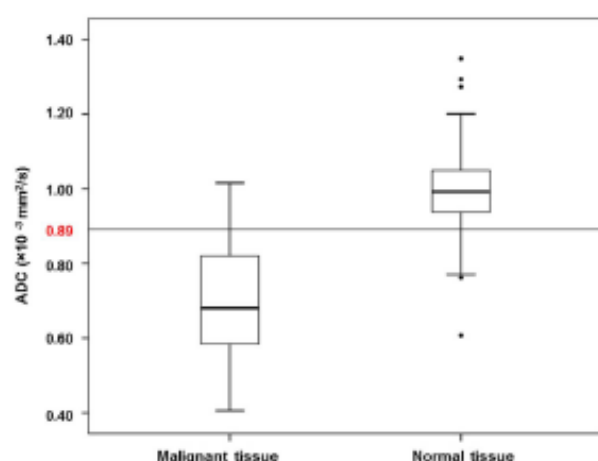
b_{min} lowest b-value in the pair; b_{max} highest b-value in the pair; ADC apparent diffusion coefficient; CG central gland; PZ peripheral zone.For example, b_{min} > 0; b_{max} ≤ 1100 includes all the combinations for which b_{min} is higher than 0 s/mm² and b_{max} is lower or equal to 1100 s/mm².

Table 2

Best b-value pair combinations with AUC > 95%, respective ADC cut-offs and diagnostic performance. The b-value combination with highest AUC is highlighted in bold.

Best b-value combinations (s/mm ²)	AUC	ADC cut-off ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Diagnostic performance (%)		
			Sensitivity	Specificity	Accuracy
50,800	95.1	1.28	88.6	90.9	89.8
150,800	95.1	1.21	86.4	90.9	88.7
50,1100	95.1	1.18	90.9	88.6	89.8
0,1400	95.2	1.11	86.4	90.9	88.7
50,1400	95.5	1.05	88.6	90.9	89.8
100,1400	95.1	1.02	86.4	90.9	88.7
150,1400	95.1	1.00	88.6	90.9	89.8
0,1700	95.4	1.00	88.6	90.9	89.8
50,1700	95.5	0.93	88.6	95.5	92.1
100,1700	95.1	0.92	88.6	90.9	89.8
0,2000	95.9	0.96	93.2	90.9	92.1
50,2000	96.0	0.89	95.5	93.2	94.4
100,2000	95.7	0.86	95.5	93.2	94.4
150,2000	95.5	0.82	90.9	90.9	90.9
200,2000	95.6	0.80	90.9	93.2	92.1

ADC Apparent diffusion coefficient, AUC Area under the curve.

Fig. 2. Box plots for ADC values ($\times 10^{-3}$ mm²/s) for healthy and malignant tissue for the combination of b = 50, 2000 s/mm². The horizontal line represents the corresponding ADC cut-off value for differentiating between normal and malignant tissues.

value pairs (p < 0.001), showing that the used b-values influence mean ADC results.

4. Discussion

The choice of b-values included in the DWI sequence is a central research issue, since it impacts the estimated ADC values [8,13,16,17]. Prostate studies focusing on specifically investigating the best b-value pair for ADC quantification at 3.0 T are still scarce [8,11,13,18]. Previous studies reported mean ADC values ranging from $0.65\text{--}1.15 \times 10^{-3}$ mm²/s in PCA and $0.96\text{--}1.79 \times 10^{-3}$ mm²/s for normal tissue [8,11,13,18]. In our study, globally, mean ADC values for PCA ranged from $0.56\text{--}1.32 \times 10^{-3}$ mm²/s and between 0.81 and 1.74×10^{-3} mm²/s for normal tissue. Compared to the previously mentioned studies, our mean ADC ranges were similar for both PCA and normal tissue, although the observed ranges were slightly wider for both tissue types. Different factors could explain the difference in the mean ADC ranges between studies, namely variations in the physiological characteristics of the studied tissue types and localization of the lesions, PCA GS classification, differences in DWI protocols, including the choice of b-values and the methodology used in image analysis.

Our results demonstrate that PCA and normal tissue ADC values vary substantially with b-value combinations, in agreement with other studies. Previous ADC quantification studies used maximum b-values from 400 to 1000 s/mm² combined with b = 0 s/mm², reporting ADC in PCA between 0.71 and 1.87×10^{-3} mm²/s and $1.03\text{--}3.71 \times 10^{-3}$ mm²/s in healthy tissue [8,13,16,17,19–21]. In our study, for similar combinations (maximum b-values between 500 and 1100 s/mm² combined with b = 0 s/mm²), the range of ADC values for PCA was equivalent ($1.01\text{--}1.32 \times 10^{-3}$ mm²/s). However, for both areas of normal glandular tissue (PZ and CG), the range and mean ADC values were lower than those previously reported [8,13,16,17,19].

For maximum b-values between 1000 and 2000 s/mm², combined with b = 0 s/mm², previous studies reported ADC values ranging from $0.65\text{--}0.88 \times 10^{-3}$ mm²/s for PCA and $1.07\text{--}1.44 \times 10^{-3}$ mm²/s for healthy tissue [7,11,18]. Comparable ADC ranges were found in our study for similar b-value combinations.

Other research groups used minimum b-values higher than b = 0 s/mm² and maximum b-values within 500–1000 s/mm², reporting PCA and normal tissue ADC ranging $0.79\text{--}1.5 \times 10^{-3}$ mm²/s and $1.39\text{--}2.7 \times 10^{-3}$ mm²/s, respectively. When testing similar b-value combinations, our results were similar for PCA, ranging $0.76\text{--}1.16 \times 10^{-3}$ mm²/s. However, in healthy tissue a lower maximum ADC value was obtained [22–24].

Overall, our results confirm that the estimated ADC is influenced by the used b-values. Using a minimum b-value higher than 0 s/mm² leads to lower ADC values. This was expected since including b = 0 s/mm² increases the contribution of micro-perfusion effects. This effect causes

Table 3
ADC values for PCa and normal tissue globally and by region for the b-value combinations with AUC > 95%, and corresponding p-values.

b-values (s/mm ²)	PCa ADC (× 10 ⁻³ mm ² /s)			Healthy tissue ADC (× 10 ⁻³ mm ² /s)			p-value* Global/PZ/CG
	Global	PZ	CG	Global	PZ	CG	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
50,800	1.02 ± 0.22	1.04 ± 0.22	0.95 ± 0.20	1.52 ± 0.24	1.54 ± 0.24	1.41 ± 0.21	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
150,800	0.96 ± 0.21	0.98 ± 0.21	0.89 ± 0.21	1.47 ± 0.24	1.48 ± 0.24	1.36 ± 0.21	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
50,1100	0.93 ± 0.19	0.94 ± 0.19	0.86 ± 0.15	1.38 ± 0.20	1.39 ± 0.20	1.28 ± 0.18	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
0,1400	0.91 ± 0.18	0.92 ± 0.19	0.88 ± 0.12	1.35 ± 0.19	1.36 ± 0.19	1.24 ± 0.17	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
50,1400	0.84 ± 0.17	0.85 ± 0.18	0.81 ± 0.13	1.26 ± 0.19	1.27 ± 0.19	1.16 ± 0.17	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
100,1400	0.83 ± 0.17	0.84 ± 0.17	0.79 ± 0.13	1.24 ± 0.19	1.25 ± 0.19	1.14 ± 0.17	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
150,1400	0.80 ± 0.17	0.81 ± 0.17	0.77 ± 0.13	1.21 ± 0.19	1.22 ± 0.19	1.12 ± 0.17	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
0,1700	0.82 ± 0.15	0.83 ± 0.17	0.80 ± 0.10	1.18 ± 0.17	1.20 ± 0.17	1.05 ± 0.14	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
50,1700	0.77 ± 0.15	0.77 ± 0.16	0.73 ± 0.12	1.12 ± 0.17	1.13 ± 0.17	1.05 ± 0.14	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
100,1700	0.75 ± 0.15	0.76 ± 0.15	0.72 ± 0.12	1.10 ± 0.17	1.11 ± 0.17	1.03 ± 0.13	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
0,2000	0.75 ± 0.13	0.75 ± 0.14	0.71 ± 0.08	1.07 ± 0.13	1.08 ± 0.13	1.03 ± 0.12	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
50,2000	0.69 ± 0.13	0.70 ± 0.14	0.65 ± 0.10	1.01 ± 0.14	1.02 ± 0.14	0.97 ± 0.12	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
100,2000	0.68 ± 0.13	0.69 ± 0.13	0.64 ± 0.10	0.99 ± 0.13	0.99 ± 0.13	0.95 ± 0.12	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
150,2000	0.66 ± 0.12	0.67 ± 0.13	0.62 ± 0.10	0.97 ± 0.14	0.97 ± 0.14	0.93 ± 0.11	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001
200,2000	0.64 ± 0.12	0.65 ± 0.13	0.60 ± 0.10	0.94 ± 0.14	0.94 ± 0.14	0.91 ± 0.11	p < 0.001/p < 0.001/p < 0.001

ADC apparent diffusion coefficient; AUC area under the curve; SD standard deviation; PZ peripheral zone; CG Central Gland.

* p-value differences in mean ADC values between PCa and healthy tissue globally and by region.

substantial signal attenuation at low b-values which explain higher ADC values when including very low b-values [12]. Maximum b-values also influence the ADC estimates; previous studies also showed that increasing the maximum b-value leads to lower ADC values [25]. At higher b-values the signal loss due to micro-perfusion effects is completed and only diffusion effects remain returning lower ADC values. Moreover, at high b-values normal prostate tissue signal is suppressed, increasing lesion conspicuity; the most malignant part of the tumor, representing the region of highest restriction is highlighted, and lower ADC values are measured. Higher b-values are nevertheless associated with decreased SNR which could lead to underestimated ADC values and lower diagnostic performances [26]. Despite this loss in SNR, in our study the b-value pair with highest diagnostic performance was 50, 2000 s/mm², even though there were no significant differences when comparing the AUC between the 15 best b-value pairs. The combined use of a 3 T equipment and a 32 channel receiver coil increase the achievable SNR. This type of coil is not often available in the clinical setting, where 4 to 16 channel coils are more frequently used [7,8,11,13,17,18,21,24]. SNR is also influenced by the used TE and guidelines recommend a TE lower than 90 ms [27] as used in our study (TE 66 ms).

Another important issue under investigation is the number of b-values used for ADC quantification. Multiple b-values can be used to perform ADC measurements, impacting its accuracy and precision [7,10,22]. Using a higher number of b-values increases the confidence associated to the estimated ADC compared to when only two b-values are used. Nevertheless, the larger the number of b-values included in a DWI sequence, the longer its acquisition time. In our study, we chose to evaluate only b-value pairs to identify the smallest set of b-values that would enable accurate ADC quantification within the shortest possible acquisition time, for wider applicability in the clinical practice.

The diagnostic performance of prostate DWI relies on the established ADC cut-off. Our results were consistent with previous studies [10,11] showing ADC values lower in malignant lesions than in normal tissue and AUC ranging from 90% to 96% for all b-value pairs.

The b-value pair 50, 2000 s/mm² showed the highest AUC (96%); for an ADC cut-off of 0.89×10^{-3} mm²/s, sensitivity, specificity and accuracy were 95.5%, 93.2% and 94.4%, respectively. Mean ADC values were 1.01 ± 0.14 (global), 1.02 ± 0.14 (PZ), 0.97 ± 0.12 (CG) $\times 10^{-3}$ mm²/s for normal tissue, and 0.69 ± 0.13 (global), 0.70 ± 0.14 (PZ) and 0.65 ± 0.1 (CG) $\times 10^{-3}$ mm²/s for PCa.

In a similar study at 1.5 T, Peng et al. used b-values of 0, 50, 200,

1500 and 2000 s/mm² in 8 different b-value combinations, achieving AUC between 88.0%–93.0%. The best AUC (93.0%) was achieved for the b-value pair 0, 1000 s/mm² and for the b-value pair 50, 2000 s/mm² AUC, sensitivity and specificity were 89%, 88.9% and 89.5%, respectively. In their study, AUC comparison also showed no differences between the best b-value combinations [10]. Comparing our results to theirs, for a similar b-value pair (0, 1100 s/mm²), a higher AUC (94.7%) was obtained. In addition, in our study, higher AUC (96% vs 89%), sensitivity (95.5% vs 88.9%) and specificity (93.2% vs 89.5%) were achieved when the b-value pair 50, 2000 s/mm² was used for ADC estimation. The differences found between studies could be due to a higher SNR available at 3.0 T and to the use of a 32 channel phased-array coil. According to Shah et al., the endorectal coils normally used at 1.5 T can achieve the same clinical accuracy as a pelvic phase array coil at 3.0 T, although ADC values can differ [28]. Nevertheless, pelvic phase-array coils are greatly advantageous regarding patient comfort.

Also, the ROI delineation methodology is likely to influence ADC estimates. Some authors use T2-w images for lesion demarcation, others the b = 0 s/mm² or DW images with higher b-values [8,10,11,13,23]. Our methodology for ROI demarcation was different from that used by Peng et al. [10]; they used T2-w images and copied the ROI to the DW images whereas we drew the ROI at b = 2000 s/mm² and propagated them to the other DW images. Since we included only the most restricted lesion area, likely to represent the most malignant part of the tumor, this is likely to explain the lower ADC values obtained. However, other factors could have contributed to the ADC differences found between studies, namely variations in glandular and stromal structure, differences in DWI protocols and patient population [29].

In our study, the prostate anatomy was divided into PZ and CG. The term CG is used in the literature to represent the aggregation of the 'transitional zone' and the 'central zone'. Since in prostate MRI the separation between these zones is difficult, the term CG can be adopted to avoid erroneous identification of lesion localization [29].

Our study has some limitations. Firstly, lesion ROI may not have accurately reflected histological tumor outline. Also, we have to consider that mean ADC values in PCa may have been overestimated. Some patients underwent MRI after TRUS biopsy, which could have altered the ADC values due to the presence of residual hemorrhagic components. Although, we did not control the time between biopsy and MRI, during image analysis we were alert to avoid areas of hemorrhage on T1-w and T2-w images. Kim et al. reported that the influence of blood on ADC measurements could be ignored [30]. We used the mono-

exponential model since it is widely implemented but several papers highlight the importance of employing bi-exponential, kurtosis or other more complex models for studying PCa [31,32]. Furthermore, our sample was small, especially the number of included malignant CG lesions, making the ADC values potentially less representative. Furthermore, we had to exclude 19 patients from the study, since no lesions were detected in the MP-MRI analysis. However, it is well known that MP-MRI does not have a 100% negative predictive value, especially in lesions classified with GS < 7 and smaller than 0.5 cm³ [33]. In any case, only 7 of those patients were diagnosed with PCa within 6 months of scanning. The relatively large slice thickness (6 mm) could have limited detectability; partial volume effects could also potentially explain why only one lesion was detected per patient while PCa is typically multifocal.

To our knowledge this is the first paper that performed ADC analysis in PCa at 3.0T, using a large combination of b-value pairs, with b-values higher than b = 1000 s/mm² and several minimum b-values higher than b = 0 s/mm².

4. Conclusion

Although several b-value pairs presented statistically comparable AUC, the b-value combination with highest AUC was b = 50, 2000 s/mm² with a sensitivity, specificity and accuracy of 95.5%, 93.2% and 94.4%, respectively. Future prostate cancer studies should validate this combination by investigating ADC correlation with the GS.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgments

We thank Professor Sandra Alves, Department of Biostatistics, School of Health of Porto/Polytechnic Institute of Porto (ESS/IPP), Rua Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal, for the assistance in statistical analysis.

References

- [1] Mochkova I, Babela J, Balaz V. Prostate cancer - the role of magnetic resonance imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156(2):103–7.
- [2] Penttilä S, Whyard T, Penttilä S, Müller J, Phall J, Parmar S, et al. Prostate cancer markers: an update. *Biomed Rep* 2016;4(2):263–8.
- [3] Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysocki JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192(3):648–58.
- [4] Aydın H, Kızılgöz V, Tekin BO. Overview of current multiparametric magnetic resonance imaging approach in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31(4):167–78.
- [5] Raki-Bahrani S, Turkbey B, Ganti IB, Pinto PA, Choyke PL. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2014;15(3):387.
- [6] Baser PJ. Inferring microstructural features and the physiological. *NMR Biomed* 1995;8(7):333–44.
- [7] Metens T, Mimada D, Abell J, Maros C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol* 2012;22(3):703–9.
- [8] Tamada T, Kanomata N, Sone T, Jo Y, Miyaji Y, Higashi H, et al. High b value (2000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS One* 2014;9(5):1–8.
- [9] Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W, et al. Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acad Radiol* 2012;19(10):1215–24.
- [10] Peng Y, Jiang Y, Antik T, Sethi I, Schmid-Tannwald C, Eggen S, et al. Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: impact of b values. *Am J Roentgenol* 2014;202(3):247–53.
- [11] Wang X, Qian Y, Liu B, Gao L, Fan Y, Zhang JJ, et al. High-b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer at 3 T. *Clin Radiol* 2014;69(11):1165–70.
- [12] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging - reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40.
- [13] Manenti G, Nezzo M, Chelal F, Vasili E, Bonanno E, Simonetti G. DWI of prostate cancer: optimal b-value in clinical practice. *Prostate Cancer* 2014;2014:868269.
- [14] Thoeny HC, Keyser F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17(6):1385–93.
- [15] Delong ER, Delong DM, Clarke-Pearson DL, Carollina N. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 2016;44(3):837–45.
- [16] De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(2):343–51.
- [17] Kim TH, Jeong JY, Lee SW, Kim CK, Park BK, Sung HH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of insignificant prostate cancer in potential candidates for active surveillance. *Eur Radiol* 2015;25(6):1786–92.
- [18] Koo JH, Kim CK, Choi D, Park BK, Kwon GY, Kim B. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of prostate cancer: optimal B value at 3 T. *Korean J Radiol* 2013;14(1):61–9.
- [19] Carbone SF, Pirtoli L, Ricci V, Carfagno T, Tini P, La Penna A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance diagnosis of local recurrences of prostate cancer after radical prostatectomy: preliminary evaluation on twenty-seven cases. *Biomed Res Int* 2014;2014:780816.
- [20] Calvano R, Rabasco P, Lotunio A, Cirillo P, D'Antonio F, Zandino A, et al. Comparison between Gleason score and apparent diffusion coefficient obtained from diffusion-weighted imaging of prostate cancer patients. *Cancer Invest* 2013;31(9):625–9.
- [21] Korn N, Kuchanewicz J, Banerjee S, Stambinets O, Saritas E, Noworolski S. Reduced-FOV excitation decreases susceptibility artifact in diffusion-weighted MRI with endorectal coil for prostate cancer detection. *Magn Reson Imaging* 2015;33(1):56–62.
- [22] Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Schwerts M, Moche M, Garov N, et al. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. *Eur Radiol* 2012;22(8):1820–8.
- [23] Rosenkrantz AB, Tadolo MJ, Melamed J, Rusinek H, Taneja SS, Deng FM. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within Gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2015;41(3):708–14.
- [24] Boesen L, Chabanova E, Løgner V, Bakker I, Thomsen HS. Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer Gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging* 2014;42(2):446–53.
- [25] Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. *NMR Biomed* 2014;27(1):25–38.
- [26] Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24(8):1929–41.
- [27] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–57.
- [28] Shah ZK, Elias SN, Abaza R, Zynger DL, DeRenne LA, Knopp MV, et al. Performance comparison of 1.5-T endorectal coil MRI with 3.0-T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Acad Radiol* 2015;22(4):467–74.
- [29] Jafar MM, Parsal A, Miquel ME. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cancer: reported apparent diffusion coefficients, in-vitro and in-vivo reproducibility. *World J Radiol* 2016;8(1):21–49.
- [30] Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3 T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 2007;42(2):842–7.
- [31] Jambor I, Merisaari H, Aronen HJ, Järvinen J, Saunavaara J, Kauko T, et al. Optimization of b-value distribution for biexponential diffusion-weighted MR imaging of normal prostate. *J Magn Reson Imaging* 2014;39(5):1213–22.
- [32] Jambor I, Merisaari H, Taimen P, Boström P, Minn H, Pesola M, et al. Evaluation of different mathematical models for diffusion-weighted imaging of normal prostate and prostate cancer using high b-values: a repeatability study. *Magn Reson Med* 2014;73(5):1988–98.
- [33] Dianat SS, Garter HB, Macura KJ. Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2014;32(1):1–10.